

マスキングで発見された先天性甲状腺機能低下症
患児における精神神経学的予後全国調査成績
(分担研究：現行マスキングシステムに関する諸問題の検討)

中島博徳，佐藤浩一，大西尚志，田辺雄三，猪猪弘明^{*}，新美仁男

要 約

マスキングで発見された6歳以上の先天性甲状腺機能低下症患児を対象として、全国統一した知能検査法(WISC-R)での知能指数(IQ)およびSoft neurological signsの検査を施行した。IQは 88.6 ± 18.2 (Mean \pm SD, n=81, 44~127)と有意に低値を示し($p < 0.01$)、言語性IQと動作性IQの間に差がなかった。病型別のIQも各群間で有意差はなかった。しかし、初診時大腿骨遠位端骨核の出現していない症例のIQは(82.5 ± 12.9 , n=20, 58~104)、出現している症例に比べ有意に低下していた(91.7 ± 18.6 , n=51, 44~127, $p < 0.05$)。Soft neurological signsでは、開口指伸展現象のみ対照群に比し有意に低下していた($p < 0.05$)。IQが低い原因はスクリーニング初期の症例のため精検初診日が遅く初期治療も慎重に行なわれたためと考えられるが、今回対象となった症例の今後のより詳細な検討およびスクリーニングがより一般的に普及した後の症例による検討が必要と考えられた。

見出し語：先天性甲状腺機能低下症、新生児マスキング

全国調査、知能指数、Soft neurological signs

研究方法

厚生省心身障害研究、「先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)に関する研究班」で行った「マスキングで発見されたク
千葉大学小児科(Dep.of Pediatrics.Chiba Univ.),^{*}帝京大学市原病院小児科(Dep.of Pediatrics.Teikyo Univ.Ichihara Hosp.)

レチン症およびその周辺疾患に対する全国追跡調査」で、第6次全国調査までに報告のあった症例のうち、昭和56年3月31日以前に出生した6歳以上で知能発達に影響をおよぼすと考えられる合併症のないクレチン症患児156名(57施設)を対象として、知能指数

(IQ)およびSoft neurological signs について各施設ごとに実施した。IQについては日本版WISC-R知能検査法を用い¹⁾、IQ・言語性IQ・動作性IQおよび下位検査12項目の評価点についての記載を求めた。IQについては各施設の検査法に慣れた方に実施して戴いた。Soft neurological signs についてはGarfieldの動作保持障害テストを参考に表1に示す8項目の検査を^{2,3)}、各主治医が実施してその結果について回答を求めた。また、IQが70未満の症例については各主治医にその原因と考えられる要因について別紙への記入をお願いした。同時に各施設に症例数と同数の年齢の一致した正常対照児のSoft neurological signs の検査を依頼した。諸データの一部は千葉大学医学部附属病院医療情報部の医学データ管理システム(CUPIDS)によって集計処理した。

結 果

前回の中間報告以後未回答施設に対し再度依頼を行った結果、新たに3施設より回答を得た。全体として27施設(47%)からクレチン症例82名(53%)と正常対照者59名の回答が得られた。

対象症例は7.6±1.0歳(mean±SD, 6歳4カ月~10歳0カ月; 男児28名, 女児54名)で、第6次全国調査時の最新DQまたはIQは107±16(42~141, n=70)であった。初診時のTSH値は240±110μU/ml(18.5~321, n=80)、T₄は3.6±3.4μg/dl(0~12.1, n=82)、T₃は110±76ng/dl(0~330, n=74)、チェックリストスコアは2.9±2.8点(0~9, n=80)、精検初診日齢は34.3±18.6日(10~102, n=76)、

治療開始日齢は49.0±40.6日(10~289, n=79, 持続性高TSH血症として管理されその後クレチン症として生後665日目より治療を開始した1例は除外して集計)で、病型は無甲状腺18例・異所性甲状腺34例・合成障害18例・不明その他12例だった。

WISC-RによるIQ値を図1に示す。平均は88.6と有意に低値を示し(p<0.01)、44~127の値を示した。言語性IQは90.6±15.8(n=81, 52~126)、動作性IQは89.9±18.1(n=82, 45~132)とIQと同様に有意に低く(p<0.01)、両者間には差が認められなかった。言語性IQおよび動作性IQの下位検査項目における評価点の平均および標準偏差を表2に示す。全体的に低値で、各項目間でみると動作性IQの類似が算数に対し有意に低値を示し(p<0.05)、言語性IQの絵画配列が絵画完成および迷路より有意に低値を示した(p<0.01)。病型別にIQを比較すると、無甲状腺群82.9±16.1(58~119, n=18)・異所性甲状腺群91.4±16.5(44~120, n=33)・合成障害群87.4±21.0(51~127, n=18)であり、無甲状腺群で低値の傾向を示すが、各病型間での有意差は認めなかった。IQと初診時の諸データの相関を見ると、初診時スコアはr=0.250で弱いながらも有意な相関が認められたが(p<0.05)、初診時TSH(r=-0.101)、T₄(r=0.144)、T₃(r=0.089)、精検初診日(r=0.050)、治療開始日(r=0.089)との間には有意な相関は認められなかった。また、治療開始日については無甲状腺18例中でも有意な相関は認められなかった(r=0.112)。さらに、在胎週数38週以上の症例で初診時の大腿骨遠位骨端核の出現の有無でIQを比較すると、出現

のない例の 82.5 ± 12.9 ($n=20, 58 \sim 104$) に比べ、出現している例は 91.8 ± 18.5 ($n=45, 44 \sim 127$) で有意に高かった ($p < 0.05$)。IQが70未満の症例に対するアンケート結果では特にIQに影響をおよぼすと考えられる合併症の記載はなかった。

Soft neurological signs は2回の検査の合計を対照群と比較した(表3)。開口指伸展現象で有意に低下していたが($p < 0.05$)、他の検査では有意差は認められなかった。

考 案

今回のクレチン症に関して経験豊富な27施設でのWISC-Rを用いた検討で、IQは正常者に比べ有意に低値を示した。この原因として検査施行方法および検査法自体の問題を考えると、施行方法に関しては諸施設の検査法に慣れた人が実施しており原因としては考えにくい。検査法自体の問題としては、日本版WISC-R法は他の検査法に比べIQ値が低く出るとの報告がある。今回の成績も実際よりかなり低く評価されていると考えられるが、健常児では平均がほぼ100であり、今回の対象症例が健常児よりIQの低い集団とみて差し支えないと考えられる。従って対象自体の問題と考えられるが、欧米でのWISCないしWISC-Rを用いた6歳および7歳のクレチン症患者での検討ではほぼ正常の結果を示している⁴⁻⁶)。今回の検討では、言語性と動作性の間に差は認められず全体的に低値の傾向にあり、その理由としてスクリーニング初期の症例のため精検初診日齢が遅く初期治療も慎重に行なわれたことが一因と考えられる⁷)。最近の症例は、精検初診日齢も早くなり初期治療も今回対象となった症例よりは

多い量より開始するようになったのでIQ値の改善が期待されるが、今後のより詳細な検討が必要と考えられる。

各下位検査項目の検討では、言語性で類似の項目が動作性では絵画配列が低値を示した。類似はその検査の独自性として論理的な抽象的思考を評価するものであり、絵画配列は結果の予測や時間的な系列化と時間概念を評価するものである⁸)。従って、クレチン症患者ではこの点が劣っていることが示唆された。

各病型間のIQには差がなく、病型による影響は比較的少ないと考えられるが、大腿骨遠位骨端核の検討より胎児期の甲状腺機能低下状態の存在の程度が精神発達後に影響すると考えられた⁸)。

Soft neurological signs とは、軽微な徴候でその出現も一定せずふつうの神経学的検査ではひっかからない神経学的変異のことを示し、微細脳障害を対象に使用されている。今回の検討では、クレチン症患者と対照者との間に8項目中7項目で有意差を認めず、クレチン症患者ではSoft neurological signs としてはあまり異常を認めないと考えられた。

今回の調査にあたり御協力戴いた以下の管理病院およびその関連病院の諸先生に謝意を表します。

北海道大学、大館市立総合病院、東北大学、山形大学、自治医科大学、埼玉小児医療センター、千葉大学、都立清瀬小児病院、東京女子医科大学第二病院、北里大学、国立療養所東松本病院、富山県立中央病院、金沢大学、名古屋市立大学、滋賀医科大学、京都大学、奈良県立医科大学、大阪医科大学、神戸大学、

兵庫こども病院、広島赤十字・原爆病院、福岡大学、産業医科大学、久留米大学、大分県立病院、熊本大学、鹿児島大学

文 献

- 1) 児玉 省、品川不二郎、茂木茂八；日本版WISC-R知能検査法，日本文化科学社，東京，1987。
- 2) Garfield J.C.: Motor impersistence in brain-damaged children. *Neurology*, 14:623-630, 1964.
- 3) 坂本吉正；小児神経診断学，金原出版，東京，1978。
- 4) Glorieux J., Dussault J.H. et.al.: Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J. Pediatrics*, 107:913-915, 1985.
- 5) New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Neonatal hypothyroidism screening: Status of patients at 6 years of age. *J. Pediatrics*, 107:915-918, 1985.
- 6) Illig R., Largo R.H. et.al.: Mental development in congenital hypothyroidism after neonatal screening. *Arch. Dis. Child*, 62:1050-1055, 1987.
- 7) American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association: Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics*, 80:745-749, 1987.
- 8) 中塚善次郎、茂木茂八、田川元康 共訳：WISC-Rによる知能診断，日本文化科学社，東京，1987。
- 9) Rovet J., Ehrlich R. and Sorbara D.: Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J. Pediatrics*, 110:700-704, 1987.

表1 Soft Neurological Signsの検査項目および方法

静穏な部屋で行なうのが望ましい 坐位 (1~4)	持続時間	
	1回目	2回目
1. 閉眼持続時間 (20秒ずつ2回行なう)	____ 秒	____ 秒
2. 開口持続時間 (20秒ずつ2回行なう)	____ 秒	____ 秒
3. 目かくして舌延出 (20秒ずつ2回行なう)	____ 秒	____ 秒
4. 閉眼して舌延出 (20秒ずつ2回行なう)	____ 秒	____ 秒
立位 (5~8)	1回目	2回目
5. 片足立ち (20秒まで)	右 ____ 秒	____ 秒
	左 ____ 秒	____ 秒
6. 片足飛び (最高30回まで)	右 ____ 回	____ 回
	左 ____ 回	____ 回
7. 直線上を20歩往復させる。はずれた回数	____ 回	____ 回
8. 開口指伸展現象	立位で両腕を前に出させ、検査者の腕の上に力を抜いて置かせる。 手関節・指を弛緩させながら、口を開かせ目を閉じさせる。 判定基準 0点: 弛緩した指に動きが見られない 1点: わずかに指の開屈を認める 2点: 著明な指の開屈、指の伸展も少しく起こる 3点: 指はいっぱいに開屈し、すべての指も伸展する 判定 _____ 点	

図1 マスククリーニングで発見された6歳以上のクレチン症患者におけるWISC-Rによる知能指数の分布

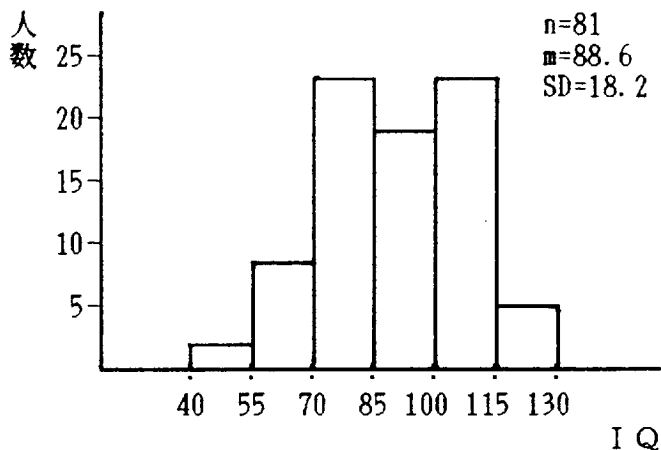


表2 WISC-Rの各下位検査項目における評価点

言語性			動作性		
検査項目	症例数	評価点	検査項目	症例数	評価点
知識	82	8.6±3.2 [#]	絵画完成	82	9.5±3.1 [*]
類似	80	7.8±3.6 ^{**}	絵画配列	80	8.2±3.0
算数	82	9.0±3.0 ^{**}	積木模様	82	8.8±3.1
単語	81	8.9±3.5	組み合わせ	81	8.7±3.0
理解	79	8.8±3.1	迷路	55	9.8±3.6 [*]
数唱	46	8.5±2.7	符号	69	8.6±3.9

[#]: mean±SD. ^{**}: p<0.05. ^{*}: p<0.01 vs 絵画配列

表3 マスクリーニングで発見されたクレチン症年長児におけるSoft neurological signsの成績[#]

項目	クレチン症群 (n=83, 7.6±1.0歳)	対照群 (n=59, 7.5±1.0歳)
1. 閉眼持続時間(秒)	39.4±4.0	39.7±1.4
2. 閉口持続時間(秒)	39.8±1.4	39.7±1.7
3. 目かくしして舌挺出(秒)	38.3±4.9	39.5±2.2
4. 閉眼して舌挺出(秒)	38.2±6.2	39.1±4.3
5. 片足立ち・右(秒)	37.6±5.7	37.4±5.3
" 左(秒)	37.6±5.1	36.7±6.1
6. 片足跳び・右(回)	56.3±11.0	57.7±8.0
" 左(回)	56.6±11.1	58.3±7.0
7. 直線上往復(回)	0.7±1.8	0.5±1.2
8. 開口指伸展現象 [*] (人)		
0点	43	43
1点	31	12
2点	9	4

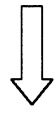
[#]: mean±S. D., 1~7, t検定, 8, χ^2 検定

^{*}: p<0.05.



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

マススクリーニングで発見された6歳以上の先天性甲状腺機能低下症患者を対象として、全国統一した知能検査法(WISC-R)での知能指数(IQ)およびSoft neurological signsの検査を施行した。IQは 88.6 ± 18.2 (Mean \pm SD, n=81, 44 ~ 127)と有意に低値を示し($p < 0.01$)、言語性IQと動作性IQの間に差がなかった。病型別のIQも各群間で有意差はなかった。しかし、初診時大腿骨遠位端骨核の出現していない症例のIQは $(82.5 \pm 12.9, n=20, 58 \sim 104)$ 、出現している症例に比べ有意に低下していた($91.7 \pm 18.6, n=51, 44 \sim 127, p < 0.05$)。Soft neurological signsでは、開口指伸展現象のみ対照群に比し有意に低下していた($p < 0.05$)。IQが低い原因はスクリーニング初期の症例のため精検初診日が遅く初期治療も慎重に行なわれたためと考えられるが、今回対象となった症例の今後のより詳細な検討およびスクリーニングがより一般的に普及した後の症例による検討が必要と考えられた。