

クレチン症スクリーニングで精査対象となり異常なしと判定された児の予後
(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)

松浦 信夫* 福士 勝**
藤枝 憲二* 高杉 信男**
原田 正平* 大柳 和彦***

要約 1978年6月から1984年3月までの間に、札幌市でクレチン症のマスキングをうけ精査対象となり北大病院小児科を受診し、5年以上経過した症例全ての予後を知る目的で、追跡調査をおこなった。この間に精査をうけた乳児は94症例であり、この時点での最終診断は、クレチン症14例、中枢性クレチン症1例、一過性甲状腺機能低下症11例、一過性高TSH血症1例、バセドウ病母体からの児7例、異常なしとして経過観察を中止したもの60例であった。この60例全例に再受診を求めたところ、24例が受診し、7例については親より現況につき報告を得た。異常なしとした症例中の4例および一過性高TSH血症の1例、一過性甲状腺機能低下症の1例、合わせて6例の血清TSH値が、今回再受診時、当科の正常上限を超え、うち5例がTRH負荷試験にてTSHの過剰反応を示した。現在これら5例の病態および治療の必要性につき検討中である。中でも、治療を中止していた一過性甲状腺機能低下症の1例は、著明な甲状腺機能低下状態にあり、精査の結果有機化障害があることが判明した。この点も含め、今までの最終判定方法およびフォローアップ体制の再検討が必要であると考えられた。

見出し語：クレチン症マスキング、フォローアップ、TSH再上昇、一過性甲状腺機能低下症、一過性高TSH血症

- * 北海道大学医学部小児科
- ** 札幌市衛生研究所
- *** 札幌医科大学小児科

研究方法 1978年6月から1984年3月までの間に札幌市でクレチン症マスキングを受け、精査対象となった94例のうち、異常なしと判定されフォローアップを中止した72例に再受診を求め、北大病院小児科を受診した31例を対象とした。各症例につき、身体計測・成長曲線・骨年齢・甲状腺機能および血漿ソマトメジンC値を検査した。この結果、血清TSH値が当科の正常値(高感度TSH測定法で $5\mu\text{U}/\text{ml}$ 未満)をこえた症例にTRH負荷試験($5\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注法)を行い、過剰反応を示したものは、更に ^{123}I -甲状腺摂取率・放出試験・シンチグラフィ・ヨード唾液血清比を検討した。

結果 (1)1978年6月から1984年3月までの間に札幌市でスクリーニングを受けた新生児は126,512名であり、このうち94例(0.074%)が精査対象となった。各時期での精査人数・最終診断(クレチン症・一過性甲状腺機能低下症)・正常者のうち今回追跡調査した人数を表1に示した。(2)精査をうけた乳児のうち60例は、初診時にクレチン症の症状を示さず、その後の経過においても甲状腺機能に異常を認めなかったため、おおむね1歳前後でフォローアップを中止されていた(図1)。1988年11月から1989年2月の間に当科を再受診した24例中22例の、甲状腺機能等を表2に示した。当科の高感度TSH測定の正常上限($5\mu\text{U}/\text{ml}$)を越えていた4例(表2の*)に、TRH負荷試験を施行した(図2)。TSHの過剰反応がみられた症例14, 16, 22は、さらに ^{123}I -甲状腺摂取率・放出試験・シンチグラフィ・ヨード唾液血清比を検討した。3例とも、 ^{123}I -24時間甲状腺摂取率、甲状腺の形態・位置、ヨード唾液血清比は正常で、

放出試験も陰性であった。TRH負荷試験での血清TSHの頂値と基礎値との差(ΔTSH)、血清T3の上昇分(120分値-基礎値)(ΔT3)および $\Delta\text{T3}/\Delta\text{TSH}$ を比較した。正常対象18例の $\Delta\text{T3}/\Delta\text{TSH}$ は、 5.17 ± 2.22 ($M\pm SD$)であり、TSHが正常反応だった症例21は2.13とやや低値、過剰反応だった他の3症例では0.69~1.03と明らかに低値であった。このことから内因性TSHに対するT3分泌能の低下が示唆された。24症例の成長曲線は、肥満のある一症例を除き、全例 $\pm 2SD$ の範囲内にあった。(3)一過性甲状腺機能低下症11例中の2例、一過性高TSH血症の1例につき、同様に再受診を求め検査をおこなった。この3症例のスクリーニング時検査結果および治療期間を表3に示した。また今回の検査結果を表4に示した。症例1(NS)は、1歳10ヶ月まで治療を行い、その後治療を中止して入院して病型診断を行った。その結果特に異常が認められず、一過性甲状腺機能低下症の確定診断のもとに、6歳5ヶ月まで治療せずフォローアップを行った。しかし今回9歳5ヶ月時に、再検査のために当科を受診させたところ、七条法でⅢ度の甲状腺腫をみとめ、血清TSH $247.7\mu\text{U}/\text{ml}$ 、T4 $2.2\mu\text{g}/\text{dl}$ と明らかな甲状腺機能低下状態にあった(図3)。TRH負荷試験で著明なTSHの過剰反応、 ^{123}I -甲状腺摂取率は3時間値61%と亢進し、パークロレイトによる放出率は30%と陽性を示した。シンチグラフィでは、正所性でび慢性に腫大した甲状腺像であり、有機化障害が想定された。

考察 我国のクレチン症マスキングも10年を経過し、この間スクリーニングを受けた全ての新生児の予後の検討が、重要に思

われる。この内スクリーニングで発見されたクレチン症の長期予後については、班会議においても検討がなされ¹⁾ また一過性高TSH血症の長期予後についての報告²⁾ もなされている。しかし、精査対象となり最終的に正常と判定された症例の、追跡調査は本邦でまだなされていない。こうした調査は、一定以上の人口を有する地域において、一定の基準のもとに症例をフォローアップする体制にないと不可能と考えられる。幸い我々は、札幌市という十分な人口を有する対象地域における精査医療機関として、スクリーニングされた大部分の症例の追跡が可能であった。

我々の施設では、当初精査時のTSHが、班会議の「一過性高TSH血症」の一応の定義である17 μ U/ml未満の症例は、初診時でフォローアップを中止したが、1982年以降はおおむね1歳までフォローアップがされている。その時点で、甲状腺機能が正常(特にTSHが10 μ U/ml未満がめやす)であると、フォローは中止した。しかし今回検討した結果、これらの中に、4歳10ヶ月から9歳5ヶ月の時期でも、血清TSHが正常範囲をこえる例が存在することが明らかになった。retrospectivelyに検討すると、これらの群はフォローアップ中止時でのTSHは、当時の標準アッセイで4.1~4.7 μ U/mlであり、今回正常範囲内の他の症例は全例4 μ U/ml未満であった。

これらの症例の現在の甲状腺機能は、甲状腺の形態、位置に異常なく、また濃縮障害、有機化障害といった最も頻度の高い合成障害は認められず、また甲状腺摂取率も正常であり、有機化以後の合成障害の可能性も少ないように思われた。ただTRH負荷試験に対するTSH過剰反応、および内因性TSHに対

するT3分泌能の低下を示唆する所見が得られた。これは甲状腺自体のTSHに対する軽度の不応性を示すものであり、今後TSHの構造異常を含め検討が必要である。現在まで、身体発育に対する影響は認めないが、甲状腺ホルモンの必要量が著しく増大する思春期の相対的不足に注意が必要と考える。

また一過性甲状腺機能低下症と確定診断された一症例で、思春期の発来に伴って、再度の甲状腺機能の低下がみられ、精査の結果有機化障害であった。この症例は我々が行ってきた合成障害診断方法では1歳11ヶ月時には正常であり、今後ヨードパークロレイト放出試験³⁾を含んだ新たな病型診断法および現行のフォローアップ体制の再検討が必要と考えられた。

文献

- 1) 猪股 弘明: マスクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の知能および運動発達予後、医学のあゆみ、1989:148:407
- 2) 三木 和典、野瀬 宰、木村 三郎、田尻 仁、金矢 忍、小川 寛、藪内 百治、宮井 潔、畑 直成、原田 徳蔵: 乳児一過性高TSH血症診断例の予後について、日児誌、1987:91:3075-3081
- 3) Takeuti K, Suzuki H, Horiuti Y and Masimo K: Significance of iodine-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect of the thyroid, J Clin Endocrinol Metab, 1970:31:144-146

表1: ケンブリッジマスタリーニングの前半5年間の結果 (札幌市: 1979.6-1984.3)

期間	測定法	実検定人数	検査人数 (%)	最終診断 C/H	T4	TSH	正常	正常の中で今回追跡調査した者
1979.6-1979.6	TSH単独	24,173	8 (0.025)	4	1	0	0	
1979.7-1980.3	TSH-T4両者	18,809	21 (0.112)	2	1	17	3	
1980.4-1981.3		21,029	8 (0.038)	1	1	6	4	
1981.4-1982.3		20,326	22 (0.108)	3	4	14	5	
1982.4-1983.3		21,158	17 (0.080)	CH 13 (NS:1)		2	8	2
1983.4-1984.3		21,018	20 (0.095)	1	3 (TSH:1)	15	11	
合計		126,512	94 (0.074)	OK: 14 / 9007	12 (TSH:1)	60	24	

C/H: congenital hypothyroidism, T/H: transient hypothyroidism, CNS: central hypothyroidism
TSH: transient hyperthyrotropinemia

表3: 追跡調査した一過性甲状腺機能低下症・一過性TSH亢進症のスクリーニング時検査結果および追跡期間

症例	追跡期間 (月)	T4	再検査TSH	T4	最終TSH	T4	TSH	追跡期間		
1 NS	40.1	2.2	73.2	6.9	14.6	3.9	4.8	4	追跡17月~2歳4ヶ月	
2 AK	19	11.7	64.6	1.7	16.7	2.6	10.5	4.5	2	追跡24日~1歳6ヶ月
3 KN	8	6.7	5.7	5.4	2.1	9.5	17.5	5	0	未追跡(★)

表示単位: 最終追跡TSH: $\mu\text{U/ml}$ (全数表示), T4: $\mu\text{g/dl}$ (血液表示)
最終追跡T4: ng/dl , T4: ng/dl , TSH: $\mu\text{U/ml}$ (血液表示)
b.f.c.: distal femoral center (大腿骨遠位関節部), ★: 一過性TSH亢進

表4: 一過性甲状腺機能低下症の追跡検査結果

症例	T3	T4	T4計測回数 TSH計測回数	追跡	ΔT3	ΔT4	追跡期間 3時間/24時間	追跡 回数	追跡 成功率(%)	追跡 期間(年)
1 NS	105.9	2.2	51.5	288.6	61.0	46.2	30%	32.7		
2 AK	183	11.4	5.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
3 KN	165.1	10.8	15.5	61.3	38.1	6.80	15.9	25.1	19.3	

TSH: $\mu\text{U/ml}$, T3: ng/dl , T4: $\mu\text{g/dl}$, N.D.: not determined
 ΔT3 : 追跡T3と検出T3の差(120分間-検出), ΔT4 : TSH計測時と追跡時の差

表2: 追跡調査者の再検査時 (1981.11-1989.2) 結果

症例	年齢	再検査時年齢	BH/CA	身長 (SD)	体重 (SD)	甲状腺機能	T3	T4	TSH	甲状腺機能
1	9歳6ヶ月	11歳0ヶ月	1.17	+1.0	+1.6	+	144.2	11.6	3.1	0.89
2	9歳1ヶ月	6歳6ヶ月	0.72	+0.8	+1.0	+	236.5	5.1	1.6	1.35
3	9歳1ヶ月	10歳0ヶ月	1.1	+1.0	+1.6	+	161.6	9.4	2.8	1.27
4	9歳1ヶ月	3歳0ヶ月	0.37	-0.7	-0.7	-	148.7	9.9	3.5	1.22
5	7歳11ヶ月	8歳10ヶ月	1.12	+0.8	+1.0	-	158.2	10	3.0	0.83
6	7歳11ヶ月	7歳0ヶ月	0.88	+0.6	+0.3	+	152.3	12.3	2.5	2.47
7	7歳11ヶ月	4歳0ヶ月	0.51	-1.6	-0.8	+	151.5	10.4	3.0	0.98
8	7歳4ヶ月	4歳0ヶ月	0.55	-0.8	-0.8	+	224.9	10.1	1.9	1.05
9	7歳5ヶ月	4歳3ヶ月	0.57	+0.2	+0.3	-	92.3	8.8	4.2	1.13
10	6歳10ヶ月	4歳0ヶ月	0.58	-0.2	-0.1	-	152.3	10.0	3.5	0.92
11	6歳10ヶ月	5歳6ヶ月	0.81	-0.6	-1.0	-	184.3	8.1	2.7	0.87
12	6歳8ヶ月	6歳10ヶ月	1.00	+0.2	+0.2	-	136.1	13.2	2.3	1.66
13	5歳7ヶ月	3歳0ヶ月	0.54	-0.3	-0.3	-	186.1	9.7	2.7	0.98
14	5歳6ヶ月	3歳0ヶ月	0.56	-0.3	± 0	-	185.5	10.7	5.2*	0.70
15	5歳5ヶ月	3歳6ヶ月	0.65	+2.0	+4.0	-	197.3	10.0	1.5	
16	5歳3ヶ月	5歳9ヶ月	1.1	+0.5	± 0	-	216.8	10.8	5.5*	0.88
17	5歳2ヶ月	3歳6ヶ月	0.88	+0.1	-0.6	-	106.1	7.5	2.3	0.76
18	5歳2ヶ月	4歳0ヶ月	0.77	± 0.0	+0.1	-	196.4	9.1	4.2	0.42
19	5歳1ヶ月	4歳0ヶ月	0.70	+1.0	± 0	-	156.7	8.5	3.5	2.01
20	4歳11ヶ月	4歳0ヶ月	0.81	± 0.0	+0.3	-	249.8	9.7	2.5	0.94
21	4歳9ヶ月	3歳6ヶ月	0.74	-1.5	-0.1	-	102.4	10.8	5.9*	0.54
22	4歳10ヶ月	4歳0ヶ月	0.83	-0.5	± 0	-	176.6	8.2	8.1*	0.67

T3: ng/dl , T4: $\mu\text{g/dl}$, TSH: $\mu\text{U/ml}$, SM-C: H/W
*: TSH計測が正常値となり、T4計算値は追跡時

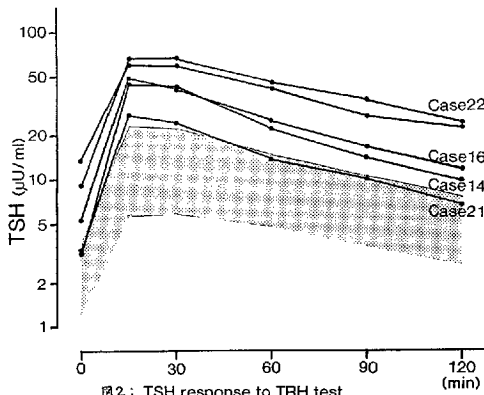


図2: TSH response to TRH test

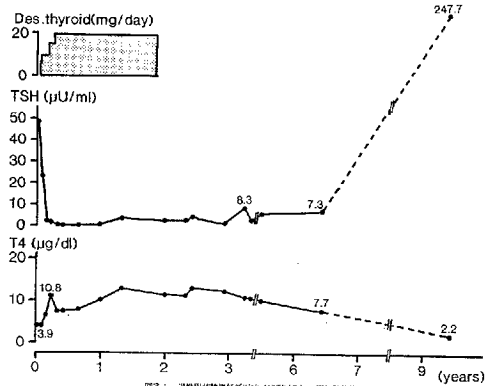


図3: 一過性甲状腺機能低下(1歳) (追跡9年) の甲状腺機能経過

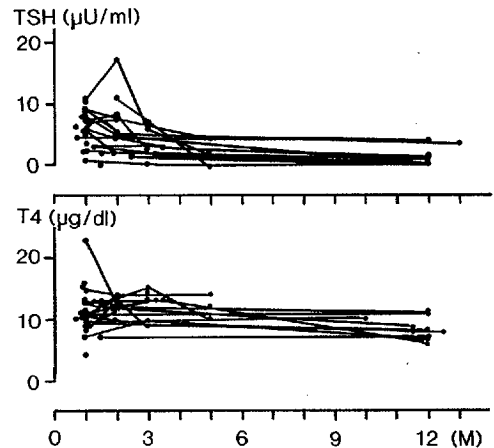
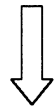


図4: 追跡調査した正常者の甲状腺機能経過



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 1978年6月から1984年3月までの間に、札幌市でクレチン症のマススクリーニングを受け精査対象となり北大病院小児科を受診し、5年以上経過した症例全ての予後を知る目的で、追跡調査をおこなった。この間に精査を受けた乳児は94症例であり、この時点での最終診断は、クレチン症14例、中枢性クレチン症1例、一過性甲状腺機能低下症11例、一過性高TSH血症1例、バセドウ病母体からの児7例、異常なしとして経過観察を中止したもの60例であった。この60例全例に再受診を求めたところ、24例が受診し、7例については親より現況につき報告を得た。異常なしとした症例中の4例および一過性高TSH血症の1例、一過性甲状腺機能低下症の1例、合わせて6例の血清TSH値が、今回再受診時、当科の正常上限を超え、うち5例がTRH負荷試験にてTSHの過剰反応を示した。現在これら5例の病態および治療の必要性につき検討中である。中でも、治療を中止していた一過性甲状腺機能低下症の1例は、著明な甲状腺機能低下状態にあり、精査の結果有機化障害があることが判明した。この点も含め、今までの最終判定方法およびフォローアップ体制の再検討が必要であると考えられた。