

マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の全国調査
(分担研究：現行マススクリーニングにより発見された患児の
管理と長期予後に関する研究)

猪股弘明 中島博徳

要約：クレチン症マススクリーニングの諸段階で発見されなかったクレチン症を、全国調査し、雑誌、学会既報告例とあわせて集計した。濾紙血スクリーニング段階で正常とされ、後に臨床的に発見された例は既報告で7例、今回調査で5例、計12例あった。原因の内訳は、事務上の手違いによるもの1例、測定の問題(疑い)が1例、カットオフ値の問題(疑い含む)が3例、TSH遅発上昇型クレチン症が7例と考えられた。濾紙血では異常だが精査では正常で、後に臨床的に1例、呼び出しで5例が発見されている。諸外国の成績よりは非常に低い頻度である。しかし、前者においては、スクリーニングがたとえ正常でも臨床的に見つかる症例のあることを啓蒙する必要があること、後者においては、精査で正常でも追跡してある時点でシンチやTRH負荷試験などを行う必要があることを提言した。

見出し語：クレチン症、マススクリーニング、発見されなかった例

研究方法

全国主要小児科95施設に対し、マススクリーニングで発見されなかったクレチン症の調査を行った。調査対象症例は、①スクリーニングは正常であったが、後に臨床的に発見されたクレチン症(原発性および視床下部性、下垂体性を含む)、②スクリーニングは異常であったが、精査時は正常で、後に臨床的に発見されたクレチン症、③スクリーニングは異常であったが、事務上や連絡上などの理由で発見されず、後に

臨床的に発見されたクレチン症とした。この調査結果と、すでに雑誌、学会等で発表されている症例とを集計した。

結果：全国調査では「視床下部性、下垂体性クレチン症」も対象としたが、報告不十分や確定診断不十分などが考えられたので割愛し、原発性クレチン症に限定した。95施設中、該当症例有りの8施設、無しの42施設から回答があった。

表1に濾紙血スクリーニング段階で発見され

なかったクレチン症、既に公表されている7例と、今回調査で報告された5例の一覧を示した。出生年1981年から1990年までの10年間に均等に分布していた。甲状腺機能低下症状で発見された7例は1歳以下で、甲状腺腫で発見された5例は7カ月から7歳に分布していた。発達の追跡が報告されていないものもあるが、症例11が治療後も低値である。病型は合成障害が8例と最も多かった。原因の推定として、症例9は「再採血濾紙を他の子と取違えて正常と報告した」と調査表にあった。同時に濾紙血測定した中に最終的にTSH高値検体がなかった、あるいは血液型が一致したという検討で検体取違えの可能性が否定的なのが3例、保存検体を再測定して、やはり正常だったのが4例、高値と思われるのが1例(症例8:表2)であった。総合的に、発見されなかった原因を推定したところ、事務上の手違い1例、測定の問題(疑い)1例、カットオフ値が高かった疑い3例、TSH遅発上昇型クレチン症と考えられるものが7例であった。表3が引用文献および今回調査での報告者である。

次に、濾紙血スクリーニングでは異常だったが、精査では正常で後日クレチン症として発見された自験例を表4に示した。低出生体重児である。スクリーニングではTSHが $30\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値のため精査来院したが、血清TSH、T4、T3とも全く正常であった。DFCが未出現だったが1カ月後の再検では出現してきており、最終的に正常と判定した。1歳7カ月で发育障害で紹介されたときには、著明な甲状腺機能低下であった。まだ病型は未確定である。

原田ら¹⁾によると、やはり精査では正常だったが後日呼び出して検査したところ、24例中5例にTSH異常を認めている。同じく、呼び

出して検査した上瀧らの報告²⁾では、25例中異常者は無かった。

考察: 広い意味でのスクリーニングシステムの諸段階として表5のI, II, IIIの段階で、原因1~5により発見されないクレチン症が発生する。濾紙血スクリーニング段階での発見されなかった例は12例で、1990年までのスクリーニング数が約1500万人であるから、128万人に1人となる。アメリカ³⁾およびフランス⁴⁾ともに14万人に1人という頻度より少ない。原因1から3の5例を事務上または測定上の原因で発見されぬ例とすると、300万人に1人で、外国報告の12万³⁾、26万⁴⁾に1人と比べて圧倒的に少ない。TSH遅発上昇型は220万人に1人で、外国の3.5万⁵⁾、15万³⁾、30万⁴⁾に1人と比べても少なかった。Fisher⁶⁾は診断されたクレチン症数の約10%は発見されない例数と述べているが、今回の成績では厚生省母子衛生局発表の1990年までの発見数の0.5%が発見されなかったこととなる。諸外国よりは少ないが、発見されないクレチン症もあることを小児科医全般に啓蒙すべきと考える。

IIの精査の段階、IIIの経過観察中や治療中止以後の段階(詳細は略)では、一過性に甲状腺機能正常を呈し、後に再び機能低下となるクレチン症が問題となる。スクリーニングのいずれかの段階で異常を示した症例には充分なる経過追跡が必要と思われるが、不必要な症例もあるわけで、そのへんの兼ね合いは今後の検討が必要であろう。少なくとも、正常と判定しても、ある時点では必ず甲状腺シンチ、摂取率、TRH負荷試験などを行うべきであろう。

文献

- 1) 原田正平他, 日児誌, 94:1751, 1990
- 2) 上瀧邦雄他, 第25回日本小児内分泌学会,

熊本1991

- 3) Report of New England Regional Screening Program and the New England Congenital Hypothyroidism Collaborative, *Pediatr.* 70:16, 1982
- 4) Leger J, *Eur J Pediatr.*, 149: 605, 1990
- 5) LaFranchi S. T. et al, *Pediatr.* 76:734, 1985
- 6) Fisher D. A., *JCE & M*, 72:523, 1991

表2 マスクリーニングで発見されなかったクレチン症

症例 O. H. 女児 1982.8.27生
 家族歴：父親の両親がイトコ婚
 甲状腺疾患なし
 現病歴：
 1982.8.27 某處にて、微弱陣痛のため帝切 在胎40週、3500gで出生
 仮死なし
 9.6(日齢10) 新生児マスクリーニング実施：「異常なし」
 10.2(日齢36) 生後2週頃より黄疸の増強、哺乳不良、体重増加不良あり某大小児科を受診。不活発、巨舌、腹部膨満、臍ヘルニア、心雑音を認めた
 10.6 血清TSH 58 $\mu\text{U/ml}$, $T_4 < 1.0 \mu\text{g/dl}$, $T_3 < 50 \text{ ng/dl}$, TBG 34 $\mu\text{g/ml}$
 マイクロソームテスト(-) サイロイドテスト(-)
 大腸骨遠位端骨核：未出現
 10.14(日齢48) クレチン症の診断で甲状腺剤の治療を開始した
 10.21 ^{99m}Tc シンチグラフィにて舌根部に異所性甲状腺を認めた
 心雑音はVSDの疑い
 母親の甲状腺機能および自己抗体ともに正常
 1983.12.20(生後4ヵ月) 転居のため千葉大小児科に紹介され、甲状腺剤治療を継続した
 VSDは1歳に自然閉鎖
 発達指数は1歳で97、2歳で108と正常
 現在は船橋中央病院小児科に通院加療中

スクリーニング成績と検討

1982.9.6(日齢10) 濾紙採血
 1982.9.14 濾紙血TSH: 0.51 $\mu\text{U/ml}$ 全血(血清換算 7.5~8 $\mu\text{U/ml}$)
 1982.11. 保存濾紙の再検 TSH 25 $\mu\text{U/ml}$ (血清換算)
 T_4 4.0 $\mu\text{g/dl}$ (血清換算)
 血液型A型(患児と同じ)

表3

マスクリーニングで発見されなかった原発性クレチン症全国調査の引用文献および今回報告者

引用文献

- 症例1：野瀬 幸、他：日児誌 86;2072,1982.
M.Shima et al: *Eur J Pediatr* 147;536,1988.
- 症例2：伊藤隆一、他：第12回代謝異常スクリーニング研究会 1984.
- 症例3：多田啓也、他：昭和60年度厚生省マスクリーニングに関する研究班報告書 p.129,1986.
- 症例4：福田優子、他：第16回代謝異常スクリーニング研究会 1988.
同：第23回日本小児内分泌学会 1989.
- 症例5：原田正平、他：日児誌 95;1974,1991.
- 症例6：同上
- 症例7：山本容子、他：第19回日本マスクリーニング学会 1991.

今回調査報告者

- 症例8：猪股弘明、中島博徳、佐藤浩一(帝京大市原病院、船橋中央病院)
- 症例9：S
- 症例10：楠田 聡、鶴原常雄(大阪小児保健センター)
- 症例11：郷司克巳(兵庫県立こども病院)
- 症例12：東野博彦(関西医大)

表 1 マススクリーニングで発見されなかった原発性クレチン症（濃縮血スクリーニングが「正常」例）

| 発表年 | 報告施設 | 出生年月 | 臨床的発見時 主訴 | 年齢 | TSH | T4 | T3 | 発達 | 病型 | スクリーニング成績 (濃縮血TSH値) | 検体取換え の可能性 | 検体の 再測定 | 発見されなかった 原因 |
|---------------|--------------|---------|--------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------------------|---------------|---------------|----------------|
| 1 1982 | 阪大 | 1981.3 | 低下症状 | 5M | >160 | 1.2 | 102 | 78 (DQ) | 偽性型甲状腺機能低下症 | 6.15 | ほぼ無し *1 | ND | TSH 遅発上昇型 |
| 2 1984 | 東邦大 | 1983 | 甲状腺腫 | 13D ~12M 13M | 8.5~ 21.0 12.5 | 2.4~ 6.5 4.5 | 212~ 307 301 | 正常 | 合成障害 (有機化以降) | 20.7 12.9(再測定) | 不明 | ND | カットオフ値 |
| 3 1985 | 東北大 | 1985.5 | 低下症状 | 5M | >320 | 0.5 | 50 | ? | 甲状腺腫性 | 8.33 7.10(再測定) | ほぼ無し *1 | 正常 | TSH 遅発上昇型 |
| 4 1988 | 大阪小児 保健七 | 1984.11 | 甲状腺腫 | 7M | 50.6 | 2.4 | 280 | 85(DQ:20M) | 有機化障害 | 12.52 | 不明 | ND | カットオフ値 |
| 5 1991 | 北大 | 1981.5 | 甲状腺腫 | 7Y | 12.3 | 8.7 | 186 | ? | 有機化障害 | 8.04 5.4, 4.9(再測定) | 不明 | ND | カットオフ値? |
| 6 1991 | 北大 | 1989.1 | 低下症状 | 1Y | >100 | 0.12 (FT4) | 1.25 (FT3) | 58 (DQ) | ヨード濃縮 障害 | 1.4 | 不明 | 正常 | TSH 遅発上昇型 |
| 7 1991 | 小野市民 病院 | 1990 | 低下症状 | 8M | 140 | <1.0 | 50 | 95(DQ:13M) | 有機化障害 | 3.6 | 不明 | 正常 | TSH 遅発上昇型 |
| 8 今回調 査報告 | 帝京市原 船橋中央 | 1982 | 低下症状 | 2M | 58 | <1.0 | <50 | 103(DQ:2V) 正常(TV) | 異所性 | 0.51 (血清換算:7.5~8) | ほぼ無し *2 | 25 (血 清換算) | 測定上の問題? |
| 9 今回調 査報告 | S | 1985.6 | 低下症状 | 2Y | 高値 | 低値 | ? | ? | 異所性 | 高値 検体取換え(再採血) | 有り | | 事務上の手違い |
| 10 今回調 査報告 | 大阪小児 保健七 | 1985.12 | 甲状腺腫 | 3Y | 111 | 5.0 | 100(DQ:4V) | 合成障害 (RAIU 80%) | 合成障害 | 2.46 | 不明 | 不明 | TSH 遅発上昇型 |
| 11 今回調 査報告 | 兵庫こ ども | 1986.5 | 低下症状 | 7M | 570 | <1.0 | 30 | 69(IQ:4V) | 未確定 | 正常 | 不明 | 正常 | TSH 遅発上昇型? |
| 12 今回調 査報告 | 関西医大 | 1987.11 | 甲状腺腫 | 3Y | 130 | 0.4 | 173 | 正常 | 合成障害 (RAIU 75%) | 2.9 | 不明 | 不明 | TSH 遅発上昇型? |

*1: 同時測定検体中に最終的に TSH 高値検体なし *2: 血液型が 致 ND: not done

表4 マスクリーニング精査で発見されなかったクレチン症例

症例：山〇真〇 女児

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：

1986.4.26. 在胎38週、2418g、正常分娩
 5.1 (日齢5) マスクリーニングでTSH高値
 (31.9, 34.1, 35.2 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 全血)
 5.16 (日齢20) 精査のため千葉大小児科受診
 チェックリストスコア0点
 大腿骨遠位端骨核：未出現
 血清TSH 2.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ T4 8.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ T3 153 ng/dl
 6.20 大腿骨遠位端骨核：5×4mmと出現
 「濾紙血TSH軽度高値だっただけで精査成績は正常と判定」

1987.11.27 (1歳7ヵ月)

保健所検診にて发育障害を指摘され、近医より千葉大小児科へ紹介。
 身長-3.5SD 体重-1.35SD
 成長曲線は12ヵ月から横ばい、嗝声、便秘認める
 DQは74
 TSH >320 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 、fT4 0.18 ng/dl 、fT3 0.9 pg/ml
 マグネーシウム (-) 404テスト (-)
 クレチン症の診断で翌日よりL-T4にて治療開始

1987.12 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチでは集積なし

1988.3 転居のため愛知医大小児科に紹介し加療中
 病型診断は未施行

表5 原発性クレチン症がマスクリーニングで発見されない原因と例数

(I) 濾紙血スクリーニング段階

結果正常で後に臨床的に発見される例

| | | |
|-----------------------|----------|-------|
| 原因1. 事務上の手違い (実際は異常値) | 1例 | } 12例 |
| 原因2. 測定法の問題 | 1例(疑い) | |
| 原因3. カットオフ値が高い | 3例(疑い含む) | |
| 原因4. TSH遅発上昇型クレチン症 | 7例(疑い含む) | |

(II) 精査段階

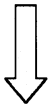
Iでは異常だったが精査では正常で、後に臨床的に(呼び出しで)発見される例

原因5. 一過性甲状腺機能正常を呈するクレチン症 --- 1(5)例

(III) 経過観察中あるいは治療中止後の段階

IIでも異常だったが、経過観察中に正常化(一過性高TSH血症と診断)あるいは治療中止後に正常化した(一過性甲状腺機能低下症と診断)、後に臨床的にあるいは呼び出し検査で発見される例

原因5. 一過性甲状腺機能正常を呈するクレチン症 --- 10例



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:クレチン症マススクリーニングの諸段階で発見されなかったクレチン症を,全国調査し,雑誌,学会既報告例とあわせて集計した。濾紙血スクリーニング段階で正常とされ,後に臨床的に発見された例は既報告で7例,今回調査で5例,計12例あった。原因の内訳は,事務上の手違いによるもの1例,測定の問題(疑い)が1例,カットオフ値の問題(疑い含む)が3例,TSH遅発上昇型クレチン症が7例と考えられた。濾紙血では異常だが精査では正常で,後に臨床的に1例,呼び出しで5例が発見されている。諸外国の成績よりは非常に低い頻度である。しかし,前者においては,スクリーニングがたとえ正常でも臨床的に見つかる症例のあることを啓蒙する必要があること,後者においては,精査で正常でも追跡してある時点でシンチやTRH負荷試験などを行う必要があることを提言した。