

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

T4、TSH同時スクリーニング

- 二次性甲状腺機能低下症と中枢性一過性甲状腺機能低下症 -

研究要旨

我が国を含め、世界各国における先天性児甲状腺機能低下症（以下クレチン症）の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングでは二次性甲状腺機能低下症が見逃されることになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態について検討した。1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児は各46.7万人、25.7万人であり、原発性機能低下症の頻度は各4,094、4,147人に一人であった。札幌市においてこの期間、T4（F-T4）、TSH同時スクリーニングを行い、4人の中枢性甲状腺機能低下症を発見した。その頻度は6万人に一人で、原発性の15分の1であった。各症例の発育、発達は異常なく、下垂体前葉機能検査はTSH（TRH）単独から複数の欠損症であった。TBG欠損症や一過性中枢性甲状腺機能低下症などが発見され、同時検査を行うにはより専門的な精検体制が必要と考えた。

研究協力者

松浦信夫、柴山啓子（北里大学医学部小児科）
福士 勝（札幌市衛生研究所）
市原 侃（北海道立衛生研究所）
原田正平（市立千歳病院小児科）

研究目的

我が国を含め、世界各国におけるクレチン症の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングは原発性の発見には有効であるが、二次性甲状腺機能低下症が見逃されることになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態については、まだ十分に明らかにされていない。札幌市、神奈川県では従来からT4（F-T4）、TSH同時スクリーニングが行われてきている。今回、中枢性低下症の頻度について明らかにすると同時に、その病態、病型について検討したので報告する。

【対象と方法】1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児、精検数、クレチン症、一過性性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症の頻度を表1に示した。二次性甲状腺機能低下症4例並びに北里大学病院で経験した1例を加え、その臨床内分泌学的検討を行った。

研究対象および方法

我が国を含め、世界各国におけるクレチン症の新生児マススクリーニングはTSHを指標として行われている。TSHスクリーニングは原発性の発見には有効であるが、二次性甲状腺機能低下症が見逃される

ことになる。二次性甲状腺機能低下症の頻度、病態については、まだ十分に明らかにされていない。札幌市、神奈川県では従来からT4（F-T4）、TSH同時スクリーニングが行われてきている。今回、中枢性低下症の頻度について明らかにすると同時に、その病態、病型について検討したので報告する。

【対象と方法】1978年から1992年3月までの期間に北海道並びに札幌市でスクリーニングを受けた新生児、精検数、クレチン症、一過性性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症の頻度を表1に示した。二次性甲状腺機能低下症4例並びに北里大学病院で経験した1例を加え、その臨床内分泌学的検討を行った。

研究結果

1.クレチン症の頻度：北海道並びに北海道における原発性クレチン症の頻度は共に約4,000人に1人であった。（表1）一方、中枢性甲状腺機能低下症の頻度は約6万人に一人で、原発性の約15分の1であった。ただし、この間に周産期の異常により2人の新生児が下垂体機能障害をきたし、甲状腺機能低下症に陥った。この2人を加えると4万人に1人、原発性の10分の1に相当し決して少なくないことが明らかになった。

2.中枢性甲状腺機能低下症の病態：典型的な症例の経過を示す。【症例O.Y.】スクリーニングにてF-T4 0.44ng/dl, TSH 1.6 uU/ml, 再検査でF-T4 0.3 ng/dl, TSH 0.5 uU/mlであったため、精検にて北大病院を受診した。大腿骨遠位端骨核は未出現で胎児期甲状腺機能低下症の存在が考えられた。

TRH負荷試験を行った後、直ちに治療を開始した。【症例 W.K.】症例O.Y. と全く同じ日に、F-T4低値を指摘され受診した。スクリーニングにてF-T4 0.07 ng/dl, TSH 5.6 uU/ml, 再検査でF-T4 0.09 ng/dl, TSH 15 uU/ml であったため、北大病院を紹介受診した。大腿骨遠位端骨核は未出現で胎児期甲状腺機能低下症の存在が考えられた。TRH負荷試験を行った後、直ちに治療を開始した。6歳以降に病型診断を行ったが、症例O.Y.はTRH単独欠損の可能性が、症例W.K.はTRH欠損とプロラクチン分泌不全が確認された。【症例 Y.U.】神奈川県スクリーニングにてTSHが軽度上昇が指摘された。TRH試験にてTSHの過剰遷延反応が見られてため、視床下部障害を疑い経過を追った。経過と共にTSH値は低下し、合わせてF-T4値が低下してきた。3歳児から身長伸びが低下し、TRH試験では常に遷延反応を示したため、8歳より中枢性甲状腺機能低下症の診断でL-T4の補充を開始した。また、GH分泌について検討したが、徐々に反応は低下し10歳よりGH併用療法を開始した。最終的にGH、TRHの部分的な分泌障害を考え、プロラクチン、性腺系には異常は見られなかった。

考察および結論

今回示した5症例は何れも、F-T4低値で発見された。最終的にTSHの遷延反応が全例にみられ、TSH欠損症ではないと考えられる。TRH欠損ないしTRH受容体異常による3次性甲状腺機能低下症が考えられる。5例中2例はGH分泌低下が、1例がプロラクチン分泌障害(無反応)が認められた。この5症例の内、先天性の中樞神経系の奇形は存在せず、神経学的予後も良好である。この点、同じ神奈川県で行っている、同時スクリーニングの結果と相違している。発見頻度も原発性の1/15であり、周産期障害による2例を加えると1/10であった。この発見頻度も神奈川県の2倍以上であった。この違いは、札幌市の場合、精検病院が北大病院に決まっており、ほぼ全例が診断治療されるのに反し、神奈川県は多くの施設で診断治療され、最終診断、経過が不明の症例がかなり存在すること、またその診断は

内分泌の専門家の知識が必要であり、診断されないまま見過ごされている可能性も考えられる。TRH遺伝子ノックアウトマウス¹⁾、TRH受容体遺伝子異常²⁾の症例の甲状腺機能は軽度であり、三次性の場合甲状腺の自立性がある程度存在して、著しい甲状腺機能低下症にはならないためと考えられる。胎児期から著しい甲状腺機能低下症を来した症例W.K., O.K.の病因は非常に興味あるところである。特に、W.K.のTSHの反応は遷延反応で、プロラクチンは全く無反応であった。現在、TRH連続負荷、TRHの定量、TRH及びTRH受容体の遺伝子解析を進めている。F-T4、TSH同時負荷試験において問題になるのはTBG欠損症と一過性中枢性甲状腺機能低下症³⁾である。血液濾紙F-T4測定の改善により、精検数、再検数は減少してきているが、まだ大きな問題である。一過性中枢性甲状腺機能低下症の長期予後は明らかではない。しかし、最も重要な新生児期に3ヵ月近く低F-T4の状況が続くことは決して好ましいものではない。早期発見をして積極的にL-T4治療を行うべきと考える。TSH、F-T4同時スクリーニングはその頻度、長期予後から行うべき検査と考える。ただし、その診療にはより専門的な知識が必要で、その診療体制ができる地域で行うべきスクリーニングと考える。

文献

- 1.Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, et al: Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. Proc Natl Acad Sci 94:10862-10867,1997
- 2.Collu R, Tang J, Castagne J, et al: A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the Thyrotropin-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 82:1361-1365,1997
- 3.Mataura N, Harada S, Ohyama Y, et al: The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. Pediatr Res 42:214-218,1997

表1. 北海道、札幌市におけるクレチン症マスキング(1978年～1991年3月)

	検査総数	再検査	精検数	クレチン症	一過性甲状腺 機能低下症
北海道 (札幌市を除く)	466,761	4,305 (0.92%)	298 (0.064%)	114 (1:4,094)	70 (1:6,668)
札幌市 (TSH)	257,112	1,885 (0.73%)	214 (0.083%)	62 (1:4,147)	37 (1:6,949)
札幌市 (T4, FT4)	238,344	930 (0.39%)	100 (0.042%)	4 (1:59,566)	53 (1:4,497)