

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

軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査

研究要旨

日本小児内分泌学会評議員80名を対象に、軽症クレチン症の診断・治療に関するアンケート調査を行い、62名（77.5%）から回答を得た。クレチン症マススクリーニングで要精密検査（精検）となった児の取り扱いについて、各質問項目への最多の回答はそれぞれ以下の通りであった。1）無治療で経過観察すると判断する精検時の血清TSH値：30.9%が $10\mu\text{U/ml}$ と回答。2）経過観察中の治療開始基準となる血清TSH値：3ヵ月時では33.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、6ヵ月時43.3%が $10\mu\text{U/ml}$ 、1歳時41.7%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ 、2歳時36.8%が $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ と回答。3）L-T4（チラジンS）による初期治療量は、47.5%が $5\mu\text{g/kg/日}$ と回答。4）病型診断の時期は、27.6%が5、6歳時と回答。5）病型診断時の検査項目は70%以上がほぼ共通していたが、ヨード唾液血清比は約半数の施設で選択されなかった。軽症クレチン症の診断・治療については、小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がないことが明らかとなった。それぞれの施設で管理する症例の長期経過（身体発育、知能発達）を比較検討することで、Evidence-Based Medicineを実践するための、適切な診断・治療基準を導き出すことが可能と考えられる。そのためには、今後、各治療管理施設での共同研究が進められるべきことが強く示唆された。

研究協力者

松浦信夫
原田正平

（北里大学医学部小児科）
（池田町立病院小児科）

研究目的

クレチン症マススクリーニングで要精密検査（精検）となった児は、それぞれの精検医療機関で、直ちに治療が必要と判断される群（重症から中等症のクレチン症および一過性甲状腺機能低下症）と無治療で経過観察される群とに大別される。後者には、いずれかの時点で甲状腺ホルモン剤補充療法が開始され、最終的にクレチン症の診断がつけられる、いわゆる「軽症クレチン症（仮称）」が含まれている。「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998年版）」¹⁾では、クレチン症の中で中等症以上の症例の診断・治療に関して、ある程度のコンセンサスが得られているものとして記述されているが、軽症例（軽症クレチン症）については次のように述べられているにとどまっている。

「臨床症状もなく、血中甲状腺ホルモン値も正常範囲で、血清TSHが軽度高値のもの扱いには統一意見はない。治療を行って後年に病型診断を行う方法もあり、無治療で経過を慎重に追う方法もある。但し、血清TSHが高値（例えば乳児期で $30\mu\text{U/ml}$ 以上）とか甲状腺ホルモン値が年齢相当の正常平均値（例えば遊離T4で 1.5ng/dl 以下）であったら治療を優先すべきであろう」¹⁾。

しかし、軽症クレチン症の一部については、一過性高TSH血症などと診断され、長期にわたり無治療で放置されることが憂慮されており²⁾、その診断・治療の指針（ガイドライン）の作成が待たれている。そこで我々は、ガイドラインを作成する資料とするため、小児内分泌専門医を対象に、軽症クレチン症患者が実際にどのように取り扱われているかの全国調査を行うこととした。

研究方法

日本小児内分泌学会評議員を小児内分泌専門医を代表するものと考え、80名に軽症クレチン症の診断・治療についてのアンケート（表1）を送付した。62名（77.5%）から回答が得られた。

表1：軽症クレチン症の診断・治療に関するアンケート

質問1（定義）：軽症クレチン症の定義を「濾紙血TSH値がカットオフ値以上で要精密検査（精検）となり、精検時にクレチン症を思わせる臨床症状がなく、血中甲状腺ホルモン値も正常範囲で、血清TSHが軽度高値*のものであって、比較的長期間**（例えば生後3～6ヵ月以降まで）の無治療での経過観察後、甲状腺ホルモン剤補充療法が開始された症例」とした場合、軽度高値*とは血清TSH値でどの程度と考えられるでしょうか。

直ちに治療を開始しない血清TSH値は
() $\mu\text{U/ml}$ 以下

精検時のTSH値が軽度高値でも、まず治療を始めて、後年病型診断を行う場合は、質問4に進んで下さい。

上記以外に、「軽症クレチン症」の定義として必要なこと、あるいはご自身の定義がありましたら、お書き下さい。

()

質問2(経過観察期間)定義で、「比較的長期間**」無治療で経過観察するものとしましたが、具体的には、どの程度の血清TSH値であれば、生後何ヵ月までを経過観察期間とするのでしょうか。

a. 生後3ヵ月まで:TSH() $\mu\text{U/ml}$ 以下, b. 生後6ヵ月まで:TSH() $\mu\text{U/ml}$ 以下, c. 生後1歳まで:TSH() $\mu\text{U/ml}$ 以下, d. 生後2歳まで:TSH() $\mu\text{U/ml}$ 以下, e. それ以外()ヵ月まで:TSH() $\mu\text{U/ml}$ 以下

質問3(TRH試験)治療を始める場合、血清TSH基礎値だけでなく、TRH試験も治療開始基準とするのでしょうか。

a. 基礎値だけで判断する

b. TRH試験の反応も基準とする

b. の場合は、その施行時期: 生後()ヵ月、その際に治療開始とするTSH頂値:() $\mu\text{U/ml}$ 以上

質問4(初期治療量)治療開始時のI-T4(チラジンス)の投与量はどの程度でしょうか。

() $\mu\text{g/kg/日}$

質問5(病型診断)軽症クレチン症として治療を継続した場合、その病型診断の時期は何歳くらいでしょうか。

()歳頃

また、その際の検査項目全てに をつけて下さい。

血中(f)T4, (f)T3, TSH, サイログロブリン, 甲状腺シンチ(正面, 側面), 放射性ヨード摂取率, ロダンカリ(またはパークロレイト)放出試験, ヨード唾液血清比, TRH試験, 甲状腺超音波検査, 甲状腺CT, その他()

研究結果

1. 精検時に異常高値と判断されず、無治療で経過

観察すると判断される血清TSH値: 5~50 $\mu\text{U/ml}$ とまちまちであり、10 $\mu\text{U/ml}$ とする回答が30.9%と最も多く、次いで20 $\mu\text{U/ml}$ が25.5%であった。以下、30 $\mu\text{U/ml}$ 16.4%, 15 $\mu\text{U/ml}$ 14.5%, 5~10 $\mu\text{U/ml}$ 10.9%であった。精検時のTSH値の結果を待たずに、ほぼ全例を治療するとの回答は1名だけであった。

2. 経過観察後、治療開始を判断する月齢とその時の血清TSH値: 月齢1ヵ月~2歳時までには様々なTSH値を基準として判断されていた。月齢3ヵ月を最多(33名)に6ヵ月(30名), 1歳(24名)と漸減したが、2歳時まで無治療で経過観察する場合のあることが19/45(42.2%)から回答された。

基準となる血清TSH値も月齢3, 6ヵ月は精検時と類似し、10 $\mu\text{U/ml}$ 以下がそれぞれ42.4%, 63.3%と最多であったが、1歳時でも比較的高値の15~30 $\mu\text{U/ml}$ を基準とする場合が、6/24(25.0%)にみられた。

3. 治療開始時にTRH(Thyrotropin-releasing hormone)試験を参考とするとの回答は、21/50(42.0%)であった。

4. I-T4(チラジンス)の初期治療量: 1~10 $\mu\text{g/kg/日}$ と様々であったが、5 $\mu\text{g/kg/日}$ が27/57(47.5%)と最多であった。次いで5~10 $\mu\text{g/kg/日}$ 17.5%, 3~5 $\mu\text{g/kg/日}$ 14.0%, 10 $\mu\text{g/kg/日}$ 10.5%, 1~3 $\mu\text{g/kg/日}$ 7.0%であった。

5. 病型診断の時期: 1~6歳以上と様々であり、5, 6歳時が27.6%と最多であった。ついで3歳時22.4%, 3~5歳時20.7%, 1~3歳時15.5%, 1歳時12.1%であった。

6. 病型診断の検査項目:(f)T3, (f)T4, TSH測定は施行率95%以上、サイログロブリン測定、甲状腺シンチグラフィは80%以上と大部分の施設で行われていたが、放射性ヨードを用いる他の検査で施行率が低下し、特にヨード唾液血清比は約半数であった。TRH試験、甲状腺超音波検査も70~80%の施行率であった。甲状腺CTについては数施設が試みていた。

考察

スクリーニング時や精検時の甲状腺機能低下症の程度が比較的軽度であり、一過性高TSH血症と鑑別できないような症例であっても、経過中に著明な機能低下症を来したり、病型診断時に永続的クレチン症と診断される症例があり、軽症クレチン症などとして報告されている³⁾。その一部は、一過性高TSH血症と誤って放置され、長期にわたり無治療で

経過する恐れのあることが憂慮されている²⁾。その一つの理由としては、重症～中等症のクレチン症が早期治療を勧められているのに対し、軽症例では明確な診断・治療指針が、スクリーニングのガイドラインの中であっても示されずにいることが考えられる¹⁾。

1990年代後半の医療界の趨勢として、臨床医学においてEvidence-Based Medicine (EBM) による医学的判断が求められている。

マススクリーニングはそもそも、その有用性の評価などにおいて、EBMを十分意識して展開されているところであるが、軽症クレチン症の診断・治療についてはEBMを実践するに足る資料が手に入らないのが実状である。

そこでEvidenceとしては弱いとされるが、エキスパートの意見を集約することで、診断・治療指針作成の一助とすることを図った。

診断については、経過観察の基準となる血清TSH値は、それぞれの専門医でまちまちであり、また、経過観察期間も1～3カ月の早期にTRH試験などを行う場合や2歳時まで経過観察する場合などがあり、一定ではない。

永続的クレチン症かどうかを明らかにするための病型診断の時期も検査項目も、それぞれの施設で異なっている上に、約4分の1の施設で1～3歳時に病型診断が行われており、ヨード濃縮障害や軽度の合成障害の診断が、適切に行われていない恐れもあるものと推測された。

甲状腺ホルモン剤補充療法でのL-T4の初期治療量も、予想外に多様であった。

以上のように、軽症クレチン症の診断・治療については、ほとんど全ての点で、小児内分泌専門医の中でも統一した考え方がないことが明らかとなった。

結論

軽症クレチン症の診断・治療は、我が国では、未だEBMに適合する十分な証拠のない状況で行われている。

今後EBMに役立つデータを得るためには、それぞれの施設で管理する症例の長期経過（身体発育、知能発達）を比較検討するなど、十分適切に計画された共同研究が進められるべきことが強く示唆された。

文献

- 1) クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会：先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン（1998年版）。日本小児科学会雑誌，第102巻，817-19，1998
- 2) 松浦信夫：クレチン症。日本マス・スクリーニング学会誌，第8巻（Suppl. 2），82-85，1998
- 3) 原田正平，他：マススクリーニングで発見された軽症クレチン症。ホルモンと臨床，第39巻，1063-68，1991