

論文要旨

Retrospective Analysis of Infants Designated as Positive on Mass-Screening for Congenital Hypothyroidism at Kagoshima University

鹿児島大学におけるクレチン症マススクリーニング陽性児の後方視的検討

玉田 泉

【緒言】先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）では、マススクリーニング(以下MS)により、早期発見、早期治療が可能になったが、軽症クレチン症、一過性甲状腺機能低下症、一過性高TSH血症等の典型的なクレチン症以外の病態に遭遇するようになり、治療の開始また中止の判断が困難な例が増えている。今回当科を受診したMS陽性児を治療開始時期、治療の継続の有無によって群分けし各種項目について検討を行った。

【対象と方法】対象；1989年から1999年にMS陽性にて鹿児島大学病院小児科を受診した症例189例のうち治療を開始し、3から4歳時まで治療が継続され¹²³I甲状腺シンチを施行できた83例を対象とした。Down症、心奇形等の明らかな合併症を持つ例、転居等にて受診の途絶えた症例は除外した。

方法；対象を以下の四つの群に分けた。TSH高値にて受診後早期に治療を開始した群を1群（早期治療群）(n=64)、TSH軽度高値が持続し、TRH負荷を行い治療を開始した群を2群（TRH後治療開始群）(n=19)とした。TRH負荷試験はTRH10 μ g/kg静注法で行い、TSH基礎値が4 μ U/ml以上TSH頂値30 μ U/ml以上を過剰反応とした。また、¹²³I甲状腺シンチは3から4歳時L-T4(チラージンS)を同力価のL-T3(チロナミン)に置換し1週間の休薬期間の後に施行した。ヨード摂取率10~40%を正常、ロダンカリ放出試験にて20%以上の放出を有機化障害、唾液・血液比10以下を濃縮障害とした。1群（早期治療群）のなかでシンチ後も治療継続した群を1A群（n=39）、シンチ後治療中止した群を1B群（n=25）、2群（TRH後治療開始群）のなかでシンチ後も治療継続した群を2A群（n=18）、シンチ後治療中止した群を2B群（n=1）に群分けを行った。この4群について出生体重、出生週数、MS初回TSH値、初診時TSH、FT4値、シンチ休薬時TSH、FT4値、シンチ休薬前投与量またシンチ所見、TRH負荷試験のデータについて検討した。

【結果】I各群間で出生体重、出生週数に有意差は認められなかった。治療継続群(1A群)と治療中止群(1B群)においてMS初回TSH、初診時TSHに有意差なく、FT4値はむしろ治療中止群(1B群)の方が有意に低値であった。1群（早期開始群）と2群（TRH後治療開始群）間では、MS初回TSH、初診時TSHともに有意に1群の方が高値で、FT4値は1群の方が有意に低値であった。

II 1A群では休薬時TSHは有意に高く、FT4値は有意に低値を示した。2A群（TRH後開始・継続群）は休薬にてもTSH上昇、FT4低下は軽度であった。2群（TRH後開始群）の中でシンチ休薬時TSHの上昇が4.6~6.1 μ U/mlと軽度の8例で、再度TRH負荷試験を施行した。シンチ休薬時TSH値はさほど上昇なかったものの、TRH負荷施行時は前値がすでに上昇していた例、TRH負荷施行時の前値はさほど高くなかったが、ピークはかなり上昇しており治療開始時の負荷所見と同様のパターンであった例等認めた。TRH後開始・中止群(2B群)の1例は、TRH負荷試験で過剰反応を呈したものの、前値が低く投薬を再開せず経過をみている。

IIIシンチ所見では異所性と低形成また有機化障害や濃縮障害などの合成障害は、すべて1A群（早期開始・継続群）に含まれていた。摂取率亢進の例が1B群（早期開始・中止群）にも含まれていた。

IV L-T4投与量については1群（早期開始群）に比し、2群（TRH後開始群）では有意に少量の補充でよかった。シンチ休薬前のL-T4投与量は、1A群（早期開始・継続群）は他の群に比し、有意に多い量($43 \pm 19 \mu\text{g}/\text{day}$)だった。また、治療継続群（1A,2A群）では年齢に伴い投与量が増えているのに対し治療中止群（1B,2B群）では開始時より増量を必要としていない例が多かった。

【考察】1979年にクレチン症のマススクリーニングが全国的に開始され、それ以前の症例に比し知能予後の改善は確立されたものとなっている。しかし医療機関によってその管理体制に格差があり、またその病態も典型例ばかりではなく診断に苦慮する例も増加している。1998年に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が出されたが、その中でも一過性高TSH血症、および一過性甲状腺機能低下症、軽症クレチン症等の取り扱いには統一した見解は無く、専門医のもとでの慎重な管理が必要とされている。今回1989年から1999年鹿児島県でのMS陽性者の診断、治療の状況のまとめを行い、その診断の正当性や治療管理体制の見直しを行うことを目的に検討した。TSH値が軽度高値を持続する症例に対し当院では積極的にTRH負荷試験を施行して治療の必要性の判定を行った。TRH負荷を行って治療を開始した群(2群)では1例を除きシンチ後治療継続群(2A群)であった。TRH後開始・継続群(2A群)のシンチ休薬前L-T4投与量は少量であり、休薬時TSHの上昇は軽度、FT4値もあまり低下していなかったがTRH負荷では過剰反応を示した。2A群はいわゆる軽症クレチン症と考えられた。シンチ後の3-4歳の時期でのTRH負荷と乳児期のTRH負荷は類似した反応を呈しており、乳児期のTRH負荷による評価は信頼性が高いと思われた。当院ではシンチの前処置としての休薬時のTSHの上昇の有無とTRH負荷試験を組み合わせることによって治療継続の必要性を問う再評価をより正確に行えたと考える。 I^{123} 甲状腺シンチによる病型診断で異所性甲状腺や甲状腺形成不全の症例はすべて1A群に属しており、これらの永続的クレチン症症例に対しての治療は適切に行えたといえる。シンチ後治療中止群(1B群)の中でもシンチ所見上摂取率亢進を呈する例があり、こういった症例では治療再開を要するか否かさらに慎重な経過観察が必要と思われた。CalaciuraらはMS陽性であっても精査にて擬陽性の診断となった56例について1-3歳時に解析を行い、約半数の症例でTSHの基礎値の上昇かあるいはTRH負荷試験への過剰反応を認めたとしている。また大津らは第36回日本小児内分泌学会で新生児期にTSH軽度高値が認められた症例33例で治療の有無にかかわらず病型診断を行い82%の症例で甲状腺の異常を確認したと報告している。また富田らは軽度のTSH高値FT4正常TRH負荷過剰反応のBorderline hypothyroidismの症例で一定期間の補充療法の後治療を中止しその後のデータを検討している。TSH、FT4値、またTRH負荷試験のデータは治療中止直後に比し6-9か月後では次第に正常化する傾向であった。以上からも軽度TSH高値の症例の取り扱いはまだまだスタンダードのない状態であり治療適応の判断には繰り返しの再評価と慎重な経過観察が重要と思われた。当院でも治療中止症例の経過観察は少なくとも思春期終了までを原則としdrop outの無いよう慎重を期す予定である。また3から4歳時の再評価で治療継続とした例でも将来的にTSHの上昇を来さず、L-T4投与量の増量を要さず経過する例については、今後思春期終了時点で再度休薬およびTRH負荷試験による再評価を検討している。

論文審査の要旨

報告番号	医論第1432号	氏名	玉田 泉
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	
	副査	中條 政敬	堂地 勉

Retrospective Analysis of Infants Designated as Positive on Mass-Screening for Congenital Hypothyroidism at Kagoshima University 鹿児島大学におけるクレチン症マススクリーニング陽性児の後方視的検討

1979年にクレチン症のマススクリーニング(MS)が全国的に開始され、それ以前の症例に比し知能予後の改善が得られている。一方軽症クレチン症、一過性甲状腺機能低下症、一過性高TSH血症等の典型的なクレチン症以外の病態に遭遇するようになり、治療の開始また中止の判断に苦慮する例が増えている。今回鹿児島大学でMS陽性者の診断・治療が適切に行われたかどうかについて後方視的に検証し、今後のfollow-up体制について検討した。

1989年から1999年にMS陽性の診断で鹿児島大学病院小児科を受診した189例のうち、治療を開始し3~4歳時に¹²³I甲状腺シンチグラムを施行できた72例を対象とした。対象を受診後早期に治療を開始した群(1群; 早期治療群: n=57)と、FT4は正常であったがTSH軽度高値が持続したため、TRH負荷試験を行い治療を開始した群(2群; TRH後治療開始群: n=15)に分類した。シンチグラム施行時に治療継続の必要性について再評価を行い、その後も治療を継続した群を1A群(n=37)と2A群(n=14)、再評価後治療を中止した群を1B群(n=20)と2B群(n=1)とに分け各群間の比較検討を行った。

本研究で得られた知見は以下のごとくである。

1. 甲状腺シンチグラムで明らかな異常を呈した典型的クレチン症は、すべて早期に治療を開始し、再評価後も治療を継続した群(1A群)に含まれていた。
2. 早期治療開始群の35%が一過性甲状腺機能低下症(1B群)であったが、初診時のデータは治療継続群と差はなく、初診時の鑑別は不可能であった。
3. TSH軽度高値が持続し、TRH負荷試験で治療が必要と判断した群(2A群)は、再評価のTRH負荷試験でも過剰反応を示し、軽症クレチン症と考えられた。

以上の結果から、典型的クレチン症の診断・治療は適切に行われていたと考えられた。また軽症クレチン症も乳児期のTRH負荷試験によって早期に診断ができていた。しかし一過性甲状腺機能低下症の患児に対しては、早い時期での治療中止の検討が必要であると考えられた。そのためには投薬量の増減の有無や乳児期早期の甲状腺エコーまた遺伝子診断が有用であると考えられ、これらを取り入れた体制の確立が望まれた。

以上のように本論文は、クレチン症MS陽性者の取り扱いについて評価を行い今後の指針を示したものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験(学力確認)の結果の要旨

報告番号	医論第 1 4 3 号	氏名	玉田 泉
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	
	副査	中條 政敬	堂地 勉

主査および副査の3名は平成18年5月29日、学位請求者 玉田 泉 に面接し、学位請求論文について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1 1A群が典型的クレチン、1B群が一過性甲状腺機能低下症、2A群が軽症クレチンといった群分けと考えると良いのか、4つの群分けの方法について説明を。
(回答) 初診から治療開始に至る経緯と最終的に治療継続となったか否かで分けている。

質問2 新生児のクレチン症の頻度は、鹿児島で特徴があるのか。
(回答) 一般的に出生4000~5000人に一人であることが分かっており、鹿児島での頻度もさほど違わない。1997年の大坪によるまとめでは鹿児島県における1980~1995年のクレチン症の頻度は約5600人に一人であった。

質問3 ダウン症は甲状腺機能低下症の合併が多いがクレチン症も合併しやすいのか。
(回答) 比較的多いと報告されている。

質問4 治療開始時にTRH負荷試験をするか否かの基準はどうなっているのか。またTRH負荷試験の治療開始判定基準はどうなっているのか。治療をしない群はどういう例か。
(回答) MS初回TSH30以上で2回目15以上、初診時TSH15以上でFT4 1未満、大腿骨遠位骨端核出現なし、身体兆候ありなど甲状腺機能低下が明らかな例では早期に治療開始、経過観察中TSHが10 未満で正常範囲に入らない例ではTRH負荷試験を行なう。TRH負荷試験は基礎値TSH4以上と頂値 TSH30以上で過剰反応として治療を開始した。治療を開始しない群は経過観察中、TSHが正常化するか、正常化しなくてもTRH負荷試験で正常反応であった例である。

質問5 TRH負荷試験の基準が過剰反応のみということは過剰遷延反応にて判断される下垂体性や視床下部性は含まれないことになるがそういった例はどうなっているのか。
(回答) 鹿児島県のMSではTSHのみの測定であり中枢性甲状腺機能低下でTSHの上昇がない例は発見されない。TSH軽度高値の例が発見される可能性はあるが今回は中枢性を疑う例は含まれてはいなかった。

質問6 一般的に甲状腺疾患は女性に多いがMSで発見されるクレチン症の男女比は。
(回答) 男女比は1:2で女兒に多い。

質問7 1A群の中に異所性が9例ということだったが、すべて舌根部か、他の場所にはなかったか。
(回答) 9例中1例に咽頭部甲状腺があったが、他はすべて舌根部に位置していた。

質問8 今回の結果を踏まえて今後のMS陽性者への方針は。
(回答) 典型的クレチン症には異所性などの明らかな甲状腺異常が含まれるので早期にエコーを取り入れて典型例を鑑別すること。一過性甲状腺機能低下症は初期のデータからは典型的クレチン症と鑑別できないので、投与量の増量を要しない例、減量できる例では、早期に休薬による再評価を試みるべきと考える。また乳児期のTRH負荷試験の評価では一過性高TSH血症と軽症クレチン症を鑑別出来ていた。今後も積極的にTRH負荷試験を行っていく方針である。

質問9 一過性甲状腺機能低下症の原因はどういったものがあるか。
(回答) 周産期に母親や本人がヨード暴露を受けていた場合や母親の甲状腺疾患のある例などがあるが、今回はそういった例は含まれず原因不明の症例のみであった。

試験(学力確認)の結果の要旨

質問10 一過性甲状腺機能低下症、一過性高TSH血症、潜在性甲状腺機能低下症、軽症クレチン症のそれぞれの言葉の定義は。

(回答)一過性甲状腺機能低下症は治療開始時は明らかに甲状腺機能低下が存在するが、その後の評価で機能が正常化し治療が中止出来る例、一過性高TSH血症は、MSと初診時TSHは高値であるがFT4値は正常で経過中乳児期にTSHが正常化するもの、軽症クレチン症はTSHの上昇が軽度でありFT4もさほど低くないがTRH負荷試験では過剰反応を呈する群、潜在性甲状腺機能低下は、基礎値のTSHは異常を示さず治療に至らないがTRH負荷試験や甲状腺シンチなどで異常を呈する例である。

質問11 甲状腺機能低下症では一般に思春期発来が早いとされているが、クレチン症ではどうか。大腿骨で骨成熟の加速をみるのか。

(回答)クレチン症で加療が不十分であれば思春期発来がやや早くなる傾向はある。その場合は骨成熟が加速する。大腿骨遠位骨端核の測定は在胎中から甲状腺機能低下が存在した場合、初診時に骨成熟の遅れを認めるためその確認に施行している。その後は一年に一回手根骨で骨成熟を確認している。

質問12 出生時体重は各群間で差がないが、男児と女児の出生体重は異なる。それに対する検討は。

(回答)今回は男女に分けては検討していない。

質問13 MS開始で以前の症例に比し知能が改善したが正常コントロールと比較してはどうか。

(回答)1994年の報告でMS以降の患児のIQは平均99.1であり、一般小児のIQ平均105.4と比べるとやや低い。在胎中あるいは治療開始までの児の機能低下の程度が影響していると思われる。

質問14 クレチン症の診断にデータとして何が重要か、現在MSでは何が測られているか。

(回答)現在鹿児島県のMSではTSHしか測定されていない。診断には症状、FT4値の他、エコーやシンチ、TRH負荷試験データいずれも重要であると考える。

質問15 1989年から1999年でMSの陽性者の検出率に経年的に変化はなかったか。

(回答)MSのTSH測定系は1989~91年まではEIA法、92~99年はELISA法での測定となり検出率が増加した。加療開始した例は89~91年が4~6人/年、92年以降8~18人/年であった。

質問16 今回の結果から鹿児島県の典型的クレチン症、一過性機能低下症、軽症クレチン症の割合は。

(回答)治療開始となった72例中37例が典型的クレチン症、20例が一過性機能低下症、軽症クレチンが14例というのがほぼ全体の割合と一致している。

質問17 検討から除外した例はどういった例であったか。

(回答)ダウン症などの染色体異常のある症例や、心合併症がある例、里帰り分娩でフォローができなかった症例が除外された。

質問18 治療中止した例での経過観察の期間、間隔、注意点は。

(回答)TRH負荷試験を行い最終的に中止可能か判定しているため負荷試験で問題がなければ最初の1年は3か月毎その後は半年から一年毎とし成長が終了する思春期までは経過観察するようにしている。便秘、不活発などの症状出現に注意を促している。

質問19 ヨード制限を促す食事指導は行っていないのか。

(回答)現在特に行ってはいないが、周産期の過剰なヨード摂取が児の一過性機能低下を引き起こすことは報告されており、特に周産期の母親は過剰摂取にならないようには注意すべきであると考えている。

質問20 MSを行なう時期は？また一過性甲状腺機能低下症はいつまで続くか。

(回答)MSは生後5~7日に施行される。一過性甲状腺機能低下の原因が何かでその長さは様々である。周産期のヨードの暴露が原因ならヨードが体内から消失するにつれ比較的早期に改善する。また母親の甲状腺疾患の影響では移行した内服薬の体内からの消失の時期(5~10日)や移行抗体の半減期である2~3週間目で軽快することがある。しかし多くの原因不明の一過性甲状腺機能低下症ではその改善の時期も不明である。

質問21 MSされている他の疾患には何があるか。

(回答)内分泌疾患では先天性副腎過形成症、代謝疾患にフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症がある。

以上の結果から、3名の審査員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。