

長野県のマス・スクリーニングで発見された 新生児クレチン症の2例

諸橋 文雄 安井 耕三 高橋 洋
森 哲夫 竹内 慎 赤羽 太郎
信州大学医学部小児科学教室

Two Cases of Congenital Hypothyroidism Detected in Neonatal Mass-screening in Nagano Prefecture

Fumio MOROHASHI, Kozo YASUI, Hiroshi TAKAHASHI,
Tetsuo MORI, Shin TAKEUCHI and Taro AKABANE

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

Two cases of congenital hypothyroidism detected in neonatal mass-screening in Nagano prefecture are reported. They were found to have high serum TSH level by a mass-screening program. Case 1. A 3,128g male baby. Clinically, hypothyroidism was not suspected, though prolonged jaundice was noted. The serum TSH level was 25.4 μ U/ml and the serum T₄ and T₃ levels were normal. The TSH response to TRH was exaggerated and ^{99m}Tc-scanning revealed a sublingual thyroid. Treatment was started with a daily dose of 25 μ g of T₄ at forty-two days and this dosage has been continued. Case 2. A 3,000g female baby. Abdominal distension was noticed by the parents at three weeks. On admission at forty-one days, jaundice, abdominal distension, umbilical hernia, hypoactivity, and a slightly protruding tongue were found. The serum T₄ and T₃ levels were 2.79 μ g/dl and 0.82ng/ml, respectively. ^{99m}Tc-scanning revealed a lingual thyroid in this case also. At forty-four days, she was started with a daily dose of 25 μ g of T₄. The dosage was increased to 50 μ g on the seventh day and the same dosage has been continued. They showed no abnormalities in mental or physical development at 16 months and 10 months of age respectively. *Shinshu Med. J.*, 30 : 347-351, 1982

(Received for publication December 25, 1981)

Key words : congenital hypothyroidism, neonatal mass-screening, TSH

新生児クレチン症, 新生児マス・スクリーニング

I はじめに

クレチン症は、先天的な甲状腺ホルモンの不足により、身体発育および知能の障害をきたす疾患で、早期治療の必要性がさげばれてきた。しかし、新生児期や乳児期前半では、その症状が非特異的であるため、早期発見・治療のために特異性の高い指標によるスクリーニングの必要性が以前から言われていた。我が国で

は、1974年から1部地域で、乾燥ろ紙血液を用いるクレチン症のマス・スクリーニングが試みられていた。1980年から長野県でも実施されるようになり、現在までに3名のクレチン症が発見されている。そこで、そのうち当科で扱った2例について報告し、併せて、マス・スクリーニングの問題点やクレチン症の治療についても考察を加えてみたい。

II 症 例

症例は、乾燥ろ紙血液によるクレチン症のマス・スクリーニングで発見された2例である。

症例1：生後28日目の男児（表1）。

主訴：マス・スクリーニングによる TSH 高値。

家族歴：血族結婚はなく、近親者に甲状腺疾患はない。母親24才、患児は第2子で、第1子は LCC があったが、発育に異常ない。

妊娠・分娩歴：妊娠中異常なく、薬剤の服用もない。在胎40週。出生体重3,128g、身長52cm。頭位自然分娩。

現病歴：黄疸は、中等度に出現、光線療法をするに至らず退院したが、T. Bil は生後13日目に14.4mg/dl、生後17日目に13.9mg/dlと遷延していた。生後5日目の TSH スクリーニングで110 μ U/ml と高値を示し、生後19日目に行った再検査でも20-40 μ U/ml と高値のため、生後28日目に精査を目的に当科に入院した。

初診時現症：身長53.2cm、体重4.1kg。黄疸を認める以外に、クレチン症を思わせる症状は認められなかった（表2）。

検査所見：表1のごとく、TSH は25.4 μ U/ml と中等度高値を示したが、T₄ 9.07 μ g/dl、T₃ 2.2ng/ml

と正常であった。Microsome 抗体、thyroid 抗体はいずれも陰性、TRH 負荷試験で、TSH 前値25.4 μ U/ml、30分値175.1 μ U/ml と過剰反応を示し、^{99m}Tc シンチスキャンで舌下部に異常集積を認め、異所性甲状腺による甲状腺機能低下症と診断した。大腿骨遠位端の骨核は認められた。

経過：治療は、生後42日目から T₄ 25 μ g/日 で開始し、35 μ g/日に増量したところ、体重増加不良となり、TSH 0.3 μ U/ml 以下、T₄ 16.8 μ g/dl と明らかに T₄ 過剰を示したため減量し、結局25 μ g/日を維持量とした。現在、1才4ヵ月、身体発育、精神運動発達は正常である。臨床経過は、図1のごとくである。

症例2：生後41日目の女児（表1）。

主訴：マス・スクリーニングによる TSH 高値。

家族歴：血族結婚はなく、近親者に甲状腺疾患はない。母親25才、患児は第2子で、第1子の発育は異常ない。

妊娠・分娩歴：妊娠中異常なく、薬剤の服用もない。在胎42週6日。出生体重3,000g、身長50cm。頭位自然分娩。

現病歴：生後4日目より黄疸が出現したが、軽度で生後8日目に退院。生後3週目頃より、腹部膨満に気付かれた。マス・スクリーニングによる TSH の高値のため、精査を目的に当科に入院した。

表1 症例の臨床像

	症例1	症例2
性	男	女
在胎週数	40	42
出生体重 (g)	3,128	3,000
出生身長 (cm)	52	50
初診時週数	4	5
体重 (g)	4,100	4,620
身長 (cm)	53.2	54.5
大腿骨遠位端骨核	+	+
TSH (μ U/ml)	25.4	198.2
T ₄ (μ g/dl)	9.07	2.79
T ₃ (ng/ml)	2.2	0.82
TRH 負荷 TSH 前値(μ U/ml)	25.4	198.2
TSH 30分値	175.1	320以上
^{99m} Tc 甲状腺シンチグラム	舌下部	舌根部
T. Bil (mg/dl)	7.1	10.2
T. chole (mg/dl)	189	130
CPK (mIU)	102	529

表2 クレチン症が疑われる症状

	症例1	症例2
在胎43週以上	-	-
生下時体重3.7kg以上	-	-
胎便排泄遅延	-	-
呼吸障害	-	-
黄疸遷延	+	+
便秘・腹部膨満・嘔吐	-	+
臍ヘルニア	-	+
哺乳力低下・体重増加不良	-	-
皮膚乾燥	-	-
不活発	-	+
巨舌	-	+
嘔声	-	-
四肢冷感	-	-
浮腫	-	-
小泉門開大	-	-
甲状腺腫	-	-

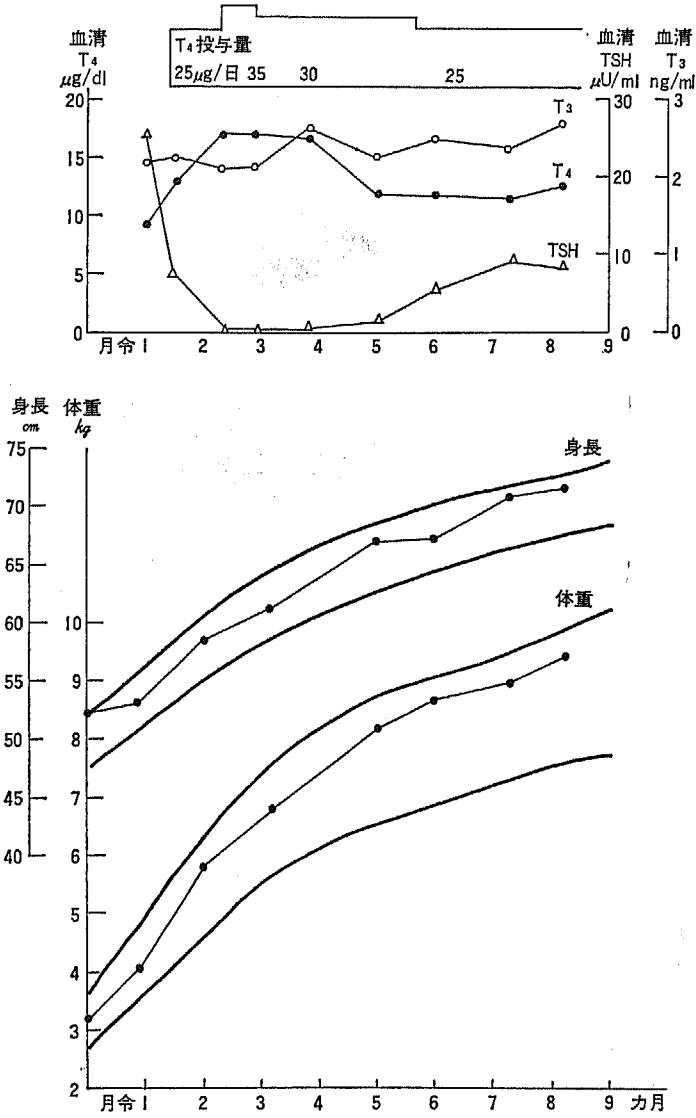


図1 症例1の経過

初診時現症：身長54.5cm，体重4.62kg。黄疸，腹部膨満，臍ヘルニア，巨舌，不活発，啼泣減弱を認め，チェックリストからもクレチン症を疑わせた（表2）。胸骨左縁下部で Levine 3-4/6 の収縮期雑音を聴取した。

検査所見：表1のごとく TSH は 198.2μU/ml と異常高値を示し，T₄ 2.79μg/dl，T₃ 0.82ng/ml と低値であった。Microsome 抗体，thyroid 抗体はいずれ

も陰性，TRH 負荷試験で，TSH 前値 198.2μU/ml，30分値 320μU/ml 以上と過剰反応を示し，^{99m}Tc シンチスキャンでも舌根部に異常集積を認め，異所性甲状腺による甲状腺機能低下症と診断した。心雑音については，胸部X線写真で肺紋理正常，左第4弓突出。心電図で右室肥大あり，UCG で ASD+PS と診断した。大腿骨遠位端の骨核は認められた。

経過：治療は，生後44日目から T₄ 25μg/日（5μg/

kg/日)で開始し、8日目から50 μ g/日(10 μ g/kg/日)に増量し、以後同量で維持投与中である。現在10カ月で身体発育、精神運動発達は正常である。

III 考 察

クレチン症は、先天的な甲状腺ホルモンの不足により、身体発育および知能の障害をきたす疾患である¹⁾。特に知能障害は不可逆性のため、できる限り早期から甲状腺ホルモンによる補償療法の必要性が強調されてきた²⁾。そのため、従来から臨床症状によるチェックリストが考案され、現在も利用されている³⁾⁻⁵⁾。しかし、症状が非特異的であり、重症例以外は早期発見が難しいこと⁶⁾、クレチン症の発生頻度が、およそ5,000~10,000人に1人⁷⁾とかなり高率であることなどから、乾燥ろ紙血液による本症のマス・スクリーニングが検討され、1972年にはじめて北米でT₄を、わが国では1974年よりTSHを指標にして試験的に始められた⁸⁾。その後、種々検討され、我が国では1981年より全国的に実施されるようになった。これまでの結果では、1979~1980年度の本邦での発見率は平均6,500人に1人とされる⁹⁾。本県では1980年より実施されているが、1980年1年間で対象人口の97%にあたる28,489人が検査を受け、そのうちの3名にクレチン症が発見されているので、発見頻度は約9,500人に1人となり¹⁰⁾、全国平均に比してやや低率であった。

新生児クレチン症のスクリーニングに関連した問題として、まずチェックリストをとりあげねばならないであろう。これまでに臨床的なチェックリストとして中島ら、数氏のものがある³⁾⁻⁵⁾。そのいずれでも、ある一定数以上の項目を満足するものにクレチン症である確率の高いことが認められており、チェックリストスコアとT₄値とは逆相関があるといわれる⁵⁾。表2は、従来、チェックリストに用いられてきた項目について、我々の例にあてはめてみたものである。症例2については、チェックリストにて臨床的に十分発見可能であったと思われる、その有用性を過少評価すべきではないことを示しているが、症例1は見落とされる可能性が強く、同時に本法の限界を示すものであろう。

次に、ろ紙血液によるマス・スクリーニングの問題点として、次のような点があげられている。

①スクリーニングの指標の問題：重症クレチン症は、1次性が多く、境界値の明確なTSHを1次スクリーニングの指標として用いることになったが、約5—10%とされる2次性・3次性のものを見逃さないために

TSHとT₄の双方を指標にすることが望ましい¹¹⁾。本県においては、現在TSHによるスクリーニングが行われているが、上述の点から早急にT₄も加えて、TSH・T₄両者によるスクリーニングが行われるようになることが望まれる。

②乳児一過性高TSH血症の問題：TSHを指標としたマス・スクリーニングが行われるに従い、TSHが一過性に高値を示すが、甲状腺ホルモンの値は正常である症例の存在が指摘され、乳児一過性高TSH血症といわれている¹²⁾。軽症のクレチン症との鑑別、その取り扱いが問題となるが、いずれにしても十分な経過観察が必要である⁵⁾。我々の症例1は、TSH高値であったが、甲状腺ホルモンは正常であった。しかし、TRHに対するTSHの過剰反応が認められ、甲状腺シンチスキャンにて異所性甲状腺と判明し、異所性甲状腺による軽症のクレチン症と考え、治療を開始した。症例2は、臨床的にチェックリストからもクレチン症が疑われ、検査結果もTSHの高値、T₄の低下を認め、明らかなクレチン症であった。

現在、マス・スクリーニングでTSH異常を見い出された児の取り扱いについては、厚生省研究班によりガイドラインが示され¹³⁾、我々もこれに準拠している。すなわち、臨床所見より明らかなクレチン症や、TSH 50 μ U/ml以上でT₄低値のものは、ただちに治療を開始し、TSH 25—50 μ U/mlでT₄値正常のものは、軽症クレチン症か乳児一過性高TSH血症として、TRH負荷試験を行い、必要と思われる例には、¹²⁵Iもしくは^{99m}Tcシンチスキャンを施行し、方針を決めるようにしている。

治療は、T₄を用い5 μ g/kg/日より開始し、臨床症状、甲状腺機能検査を指標として維持量を決定する。その後は、臨床症状、身体発育、精神運動発達、骨年齢、甲状腺機能検査成績を参考にして投与量を調節している。症例1、2ともに現在T₄による維持療法を続けているが、身体発育、精神運動発達に特に異常を認めていない。

IV 結 語

長野県のマス・スクリーニングではじめて見い出された新生児クレチン症の2例について報告し、併せて、チェックリストの意義、マス・スクリーニングの問題点、患児の取り扱いについて述べ、若干の考察を行った。

稿を終るにあたり、新生児マス・スクリーニング

につき、御教示いただいた長野県総合健康センター(藤 なお、本研究の1部は、長野県受託研究費(先天性甲
森開一所長)小沼保則、鈴木莊子両氏に深謝致します。 状腺機能低下症)によった。

文 献

- 1) 新美仁男:クレチン症. 吉田 久, 北川照男, 多田啓也, 中島博徳(編), 小児内分泌代謝異常 第1版, pp.45-50, 金原出版, 東京, 1977
- 2) Klein, A.H., Meltzer, S. and Kenny, F.M.: Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months, *J Pediatr*, 81: 912-915, 1972
- 3) Smith, D.W., Klein, A.M., Henderson, J.R. and Myriantopoulos, N.C.: Congenital hypothyroidism-signs and symptoms in the newborn period. *J Pediatr*, 87: 958-962, 1975
- 4) 猪股弘明, 佐々木望, 新美仁男, 中島博徳: チェックリストによるクレチン症スクリーニングと微量濾紙血液 T₄ 測定法. *ホルモンと臨*, 27: 962-966, 1979
- 5) 野瀬 宰, 原田徳蔵, 児玉浩子, 甲斐 浩, 小川 実, 牧 一郎, 田尻 仁, 藪内百治, 宮井 潔, 水田仁士; スクリーニングにおけるクレチン症の診断の手順. *ホルモンと臨*, 29: 313-318, 1981
- 6) 宮井 潔, 大浦敏明, 鶴原常雄, 長谷 豊, 川島 実, 藪内百治, 野瀬 宰, 網野信行, 市原清志, 西 啓子, 藤江富子, 小豆沢瑞夫, 佐竹律子: 新生児クレチン症のマス・スクリーニング. *綜臨*, 27: 651-660, 1978
- 7) 中島博徳, 佐藤 保, 佐野三枝子: クレチン症のマス・スクリーニングについて. *小診療*, 41: 41-47, 1978
- 8) Miyai, K. and Oura, T.: Thyrotropin determination as a screening test for neonatal hypothyroidism. *N Engl J Med*, 294: 904, 1976
- 9) 福渡 靖: 本邦におけるクレチン症のマス・スクリーニング. *ホルモンと臨*, 29: 277-282, 1981
- 10) 小沼保則: 私信
- 11) 入江 実, 成瀬 浩, 中島博徳, 大浦敏明, 宮井 潔, 川村正彦, 北川照男, 松田一郎, 山下文雄, 諏訪城三, 斉藤寿一, 佐藤 保: 先天性甲状腺機能低下症の早期発見方法の確立について. *日内分泌会誌*, 56: 1000-1004, 1980
- 12) 宮井 潔, 原田徳蔵, 野瀬 宰, 水田仁士, 藪内百治: 乳児一過性高 TSH 血症. *ホルモンと臨*, 29: 293-297, 1981
- 13) 中島博徳, 入江 実, 成瀬 浩, 大浦敏明, 宮井 潔, 川村正彦, 北川照男, 松田一郎, 山下文雄, 諏訪城三, 斉藤寿一, 佐藤 保, 松浦信夫, 高杉信男: マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の治療指針(暫定案). *日小会誌*, 84: 754-755, 1980

(56.12.25 受稿)