

先天性甲状腺機能低下症
congenital hypothyroidism

原田正平
HARADA Shohei

小児内科34巻増刊号
小児疾患診療のための病態生理1 別刷

(2002年11月30日発行)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

先天性甲状腺機能低下症

congenital hypothyroidism

原田正平
HARADA Shohei

1. 基本病因, 発症機序

先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism: CH) は, 胎児期または周産期に生じた何らかの病因による, 甲状腺ホルモン産生不足または作用不全によって起こる疾患の総称である。甲状腺ホルモンは胎児・新生児期の脳の発達に重要であり, CH の診断・治療の遅れは不可逆的な知能障害をもたらす。ヨード(ヨウ素)は甲状腺ホルモン合成に必須であり, ヨード摂取不足(ヨード欠乏症)による地方病性クレチン症(endemic cretinism)が最も古く重要な病因である。発展途上国を中心に現在でも, 全世界で1,000万人以上の患者がいると推定されている (<http://www.people.virginia.edu/~jtd/iccidd/>)。

CH に対し, 生後6か月以降に発症した場合を「後天性甲状腺機能低下症」と定義するが, 地方病性クレチン症以外の散発性 CH を早期診断することは困難で, 診断時期としては, 生後1か月までがわずかに10%, 3か月までに35%, 1歳までに70%, ほぼ全例が発見されるのは3~4歳といわれ, その多くが知能障害を残していた¹⁾。CH の早期発見・早期治療のため, 1970年代後半から先進国で新生児スクリーニング(マススクリーニング, MS)が開始され, CH の発見頻度, 病因別の割合など, それ以前と大きく異なっている(表1)。

CH 全体の発見頻度は出生3,000~4,000人に1人, 男女比は病因により異なり, 異所性甲状腺が女子に多く(男女比1:3), 甲状腺腫性 CH ではほぼ同数である。異所性が患児の半数以上を占め, 欠損性, 低形成と合わせた甲状腺形成異常(thy-

roid dysgenesis: TD)が, CH の病因の約80%とされている^{2~5)}。

CH の病因別の鑑別点とこれまで知られている病因遺伝子を, 表2に示した^{6,7)}。最新の遺伝子変異の情報は, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) の web site (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) から得られる。

甲状腺腫性 CH は, 種々の段階の甲状腺ホルモン合成障害が原因と考えられ, 現在ではその15~20%で遺伝子診断が可能とされている⁷⁾。一方, これまで TD での遺伝性の関与は不明とされてきたが, ここ数年, 機能喪失型(loss-of-function) TSH 受容体遺伝子変異による低形成, 甲状腺組織の発生にかかわる転写調節因子の thyroid transcription factor-1 (TTF-1), thyroid transcription factor-2 (TTF-2), paired box homeotic gene 8 (PAX 8) 変異による, 欠損性, 異所性, 片葉欠損(hemiagenesis)が報告されるなど, 原因遺伝子の検索が進められている⁷⁾。

2. 基本病態

甲状腺ホルモンの産生低下が, 甲状腺自体の障害による原発性甲状腺機能低下症, 視床下部または下垂体の障害により甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone, TSH)分泌が低下し, 間接的に甲状腺ホルモンの産生が低下する中枢性甲状腺機能低下症に大別される。

甲状腺ホルモンはトリヨードサイロニン(triiodothyronine: T₃), サイロキシン(thyroxine: T₄)の2種類で, 血中ではサイロキシン結合グロブリン(thyroxine-binding globulin: TBG)と大部分が結合し, 遊離 T₃(free T₃, FT₃), 遊離 T₄(FT₄)が末梢作用を有する。T₃, T₄ともに甲状腺細胞から分泌されるが, T₃の約80%は末梢(肝臓など)で T₄から変換されるため, 甲状腺機能低下症でも血清 T₃値は正常なことが多い。また, 下垂体を含ん

池田町立病院小児科
〔〒083-0022 北海道中川郡池田町西2条5丁目〕
TEL 01557-2-3181 FAX 01557-2-3185
E-mail: harasho@theia.ocn.ne.jp

表 1 先天性甲状腺機能低下症の頻度・病型・性差

論文発表年	1989(文献 2)		1999(文献 3)		2001(文献 4)				2002(文献 5)			
筆頭著者	中島		Devos		Castanet				Olivieri			
スクリーニング時期	1976~1987		1988.1~1997.12		1980.1~1998.12				1991~1998			
スクリーニング方法	TSH スクリーニング*		TSH スクリーニング		TSH スクリーニング				TSH スクリーニング			
対象地域	日本全国		カナダ (ケベック州)		フランス全国				イタリア全国			
スクリーニング総数			約 940,000		14,416,428				4,284,981			
クレチン症数	847 例		234 例		4,049 例				1,387 例			
クレチン症頻度	1: 8,000(推定)		1: 3,615		1: 3,560				1: 3,089			
病型	欠損性 低形成	111 例 (23.6%)	1: 1.2	36 例 (15.6%)	1: 1.4	TD** 2863 例 (71%)	散発性 TD		家族性 TD		奇形合併 なし	奇形合併 あり
							2424 例	男女比	48 例	男女比		
	異所性	282 例 (60.0%)	1: 2.9	141 例 (61.3%)	1: 2.8		798 例 (33%)	1: 2.7	19 例 (40%)	1: 0.9	欠損性 30.4%	欠損性 35.8%
	甲状腺腫性	77 例 (16.4%)	1: 1.2	42 例 (18.3%)	1: 0.75	798 例 (19.7%)	1626 例 (67%)	1: 2.8	29 例 (60%)	1: 1.9	低形成 4.5%	低形成 4.5%
	その他	未確定 372 例		正常大 10 例 片葉欠損 1 例		388 例					47.7%	40.3%
合併症	合併頻度	98/847(11.6%)		12/234(5.2%)			56/681(8.2%)		6/67(9%)		115/1372(8.4%)	
	主な内訳	心奇形 30 例, ダウン症 19 例 脳奇形 8 例, 指の奇形 7 例 口唇口蓋裂 6 例 先天性股関節脱臼 5 例		心奇形 9 例 口唇口蓋裂 (多発奇形) 1 例			心奇形 16 例 顔面奇形 9 例		両側外耳道 軟骨腫 3 例 口蓋裂 2 例 子宮無形成 1 例		心奇形 76 例 ダウン症 15 例 口唇口蓋裂 6 例	

*TSH スクリーニング: 濾紙血中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)高値を指標とした新生児スクリーニング

**TD: thyroid dysgenesis(甲状腺形成異常)=欠損性+低形成+異所性

だ脳細胞内では、局所で T₄ から変換された T₃ が重要な役割を果たすので、低 T₄ 血症の程度が CH の重症度を反映する。

地方病性クレチン症以外の CH は、ホルモン産生障害が生産にわたり継続すると考えられていたが、MS 開始後、一過性甲状腺機能低下症(transient hypothyroidism: TH)などのさまざまな病態が発見された。甲状腺機能低下症の程度、持続期間、障害部位別に 6 つに大別するとわかりやすい(表 3)。なお、末梢性甲状腺機能低下症ともいわれる甲状腺ホルモン不応症(Refetoff 症候群)

は、病態や診断・治療が他の病因による CH と大きく異なるので、本稿では取り扱わない。

3. 臨床症候

いずれも甲状腺ホルモン作用の低下に基づくもので、新生児早期には肝臓でのビリルビン排泄能低下による遷延性黄疸、心機能低下による浮腫、全身的な代謝低下により低体温、不活発、哺乳不良となる。筋質変化により腹部膨満をきたす。骨成熟遅延により小泉門開大(>5 mm)を認める⁸⁾。

生後 1 か月ごろの症状は、末梢循環不全による

表 2 先天性甲状腺機能低下症の病因別の鑑別法と病因遺伝子

病因	血清 T ₄	血清 TSH	血清 Tg (a)	尿中ヨード ペプチド 排泄 (b)	画像診断	放射性 ヨード 摂取率	放出試験 (c)	遺伝様式 (d)	責任 遺伝子 (e)	遺伝子座	OMIM (f)
中枢性先天性甲状腺機能低下症 (Central congenital hypothyroidism)											
視床下部・ 下垂体形成異常	低値	低値から 高値	低値	対象外	正常または 低形成	対象外	対象外	劣性 一部優性	<i>PROP-1</i> <i>POU1F1</i> (<i>PIT1</i>)	5q 3p11	*601538 3/02 *173110 9/01
TRH 欠損	低値	低値	低値	対象外	正常または 低形成	対象外	対象外	劣性	<i>TRH</i>	3q13.3-q21	*275120 10/00
TRH 不応症	低値	低値	低値	対象外	正常または 低形成	対象外	対象外	劣性	<i>TRH-R</i>	8q23	*188545 2/01
TSH 欠損	低値	低値	低値	対象外	正常または 低形成	対象外	対象外	劣性	<i>TSH-β</i>	1p13	#275100 3/94 *188540 2/02
不活性化 TSH	低値または 正常	正常または 高値	低値または 正常	不明	不明	低値または 正常	陰性	劣性			
原発性先天性甲状腺機能低下症 (Primary congenital hypothyroidism)											
甲状腺形成異常 (Thyroid dysgenesis)											
欠損性 Agenesis	低値	異常高値	欠如	欠如	欠如	欠如	陰性	劣性 一部優性	<i>FOXE1</i> <i>TTF-2</i> <i>PAX8</i>	9q22 2q12-q14	#241850 1/01 *602617 8/01 #218700 3/02 *167415 8/01
低形成 Hypoplastic remnant	低値	異常高値	低値または 正常	欠如	欠如	欠如	陰性	劣性 一部優性	<i>TTF-1</i>	14q13	*600635 1/02
異所性 Ectopic remnant	低値または 正常	高値	低値から 高値	欠如または 低値	舌下部 舌根部 舌部等	低値または 正常	陰性		<i>PAX8</i>	2q12-q14	#218700 3/02 *167415 8/01
正所性遺残 Eutopic remnant	低値または 正常	高値	不明	欠如または 低値	低形成	低値または 正常	陰性				
IPEX (g) 慢性甲状腺炎	低値	異常高値				正常		X連鎖	<i>FOXP3</i>	Xp11.23- q13.3	#304790 12/01 *300292 2/02
甲状腺ホルモン合成障害 (Thyroid dysmorphogenesis)											
TSH 受容体欠損 TSH 不応症 Unresponsiveness to TSH	低値または 正常	高値	低値または 正常	不明	正常または 過形成	低値	陰性	劣性	<i>TSH-R</i>	14q31	#275200 12/98 *603372 3/02
PHP 1a (h)	低値または 正常	正常または 高値	低値または 正常	欠如	正常	低値	陰性	優性	<i>GNAS</i>	20q13.2	300800 12/98 *139320 4/02
ヨード濃縮障害 Total iodide trans- port defect	非常に低値 から低値	異常高値	異常高値	欠如	正常または 過形成	欠如 (j)	陰性	劣性	<i>NIS</i> <i>SLC5A5</i>	19p13.2-p12	#274400 12/97 *601843 3/02
完全ヨード 有機化障害 Total iodide organification defect	低値	異常高値	異常高値	欠如	正常または 過形成	早期高値	陽性 (完全)	劣性	<i>TPO</i>	2p25	#274500 3/02 *606765 3/02
部分的ヨード 有機化障害	低値または 正常	高値	高値または 異常高値	欠如または 低値	正常または 過形成	高値	陽性 (部分的)	劣性	<i>TPO</i>	2p25	#274500 3/02 *606765 3/02

表 2 つづき

病因	血清 T ₄	血清 TSH	血清 Tg(a)	尿中ヨードペプチド排泄(b)	画像診断	放射性ヨード摂取率	放出試験(c)	遺伝様式(d)	責任遺伝子(e)	遺伝子座	OMIM(f)
Pendred症候群(i)	低値または正常	正常または高値	正常または高値	欠如	正常または過形成	正常または高値	陽性(部分的)	劣性	PDS SLC26A4 Pendrin	7q31	#274600 8/01 *605646 2/02
サイログロブリン合成障害	低値または正常	正常または高値	低値または正常	高値	正常または過形成	早期高値	陰性	劣性	TG	8q24.2-q24.3	274900 8/94 *188450 9/01
縮合障害 iodotyrosine coupling defect	低値	高値			正常または過形成	高値				18 短腕?	*274700 10/01
脱ヨード化障害 iodotyrosine dehalogenase defect Deiodinase defect	低値または正常	高値	異常高値	MIT, DITが存在(b)	正常または過形成	早期高値	陰性	劣性			*274800 4/97

a: Thyroglobulin, サイログロブリン, b: Urinary iodopeptide excretion, MIT, monoiodotyrosine; DIT, diiodotyrosine, c: Perchlorate discharge test, パークロレート放出試験(KClO₄ 20 mg/kg, 300~500 mg 内服)
 d: 優性, 常染色体優性; 劣性, 常染色体劣性
 e: 責任遺伝子の略語, PROP-1, Prophet of PIT-1; POU1F1, POU domain, class 1, transcription factor 1; PIT-1, Pituitary-specific transcription factor 1; TRH-R, Thyrotropin-releasing hormone receptor; TSH-βsubunit; FOXE1, Forkhead box e1; TTF-2, thyroid transcription factor 2; PAX8, Paired box gene 8; TTF-1, Thyroid transcription factor 1; FOXP3, Forkhead box p3; TSH-R, Thyrotropin receptor; GNAS, Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide; NIS, Sodium-iodide symportor; SLC5A5, Solute carrier family 5, member 5; TPO, Thyroid peroxidase; PDS, Pendred's syndrome; SLC26A4, Solute carrier family 26, member 4; TG, Thyroglobulin
 f: Online Mendelian Inheritance in Man, #付きの番号は疾患, *付きの番号は遺伝子産物, 番号のあとの数字は更新月/年を表す。
 g: Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked, h: Pseudohypoparathyroidism type 1a
 i: 感音性難聴が特徴, j: ヨード濃縮障害の確定診断は, 放射性ヨード服用2, 4時間後のヨード唾液血清比による。患児は1前後。正常は10~20以上
 (文献6および OMIM の web site (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)からの情報をもとに作成)

表 3 先天性甲状腺機能低下症の障害部位・病態による分類

障害部位	重症度	血清 T ₄	血清 TSH	TRH 試験*	病態の持続期間	
					一過性	永続性
原発性	重症(顕在性)	低値	異常高値	過剰反応	一過性甲状腺機能低下症	クレチン症 permanent primary congenital hypothyroidism
	軽症(潜在性)	低値 または正常	軽度から 中等度高値	過剰反応	一過性高 TSH 血症# 偽陽性	軽症クレチン症 mild hypothyroidism compensated hypothyroidism borderline hypothyroidism 持続性高 TSH 血症##
中枢性**	軽症から 重症まで	低値	正常から 軽度高値	様々***	一過性中枢性甲状腺機能低下症*** 低出生体重児の一過性低 T ₄ 血症	中枢性甲状腺機能低下症

*TRH5~7μg/kg 静注法での TSH 頂値の正常上限: 乳児 35μU/ml, 小児 26.5μU/ml, 成人男子 15μU/ml, 女子 22μU/ml

**以前は下垂体性(二次性), 視床下部性(三次性)と区別されていたが, 病変がどちらにあっても TSH 分泌不全が甲状腺機能低下症を引き起こすこと, TRH 試験では明確には区別できないことから, 最近ではまとめて「中枢性」と表現する。

***反応欠如, 障害, 遅延=TSH30 分値<60 分値, 遷延=頂値の 60 分後に頂値の 40%以下に低下しない, など様々な反応を示す。最近では, 午後 11 時から午前 2 時まで 30 分ごとに採血し, nocturnal TSH surge の低下または消失により中枢性甲状腺機能低下症が診断される。

*臨床診断名としてつけられてきた「乳児一過性高 TSH 血症」は, 「血清 TSH が生後 2~9 か月で正常化する」と定義されている。しかし, 生後 1~2 か月以内に血清 TSH 値が 4~5μU/ml 以下とならない場合, その多くが「軽症クレチン症」であり, 専門医による鑑別診断を要する。

**臨床診断名であり, 未治療の軽症クレチン症と同じ病態を示すので, 専門医による鑑別診断を要する。

***未治療または十分にはコントロールされていないバセドウ病の母親から生まれた児にみられる。

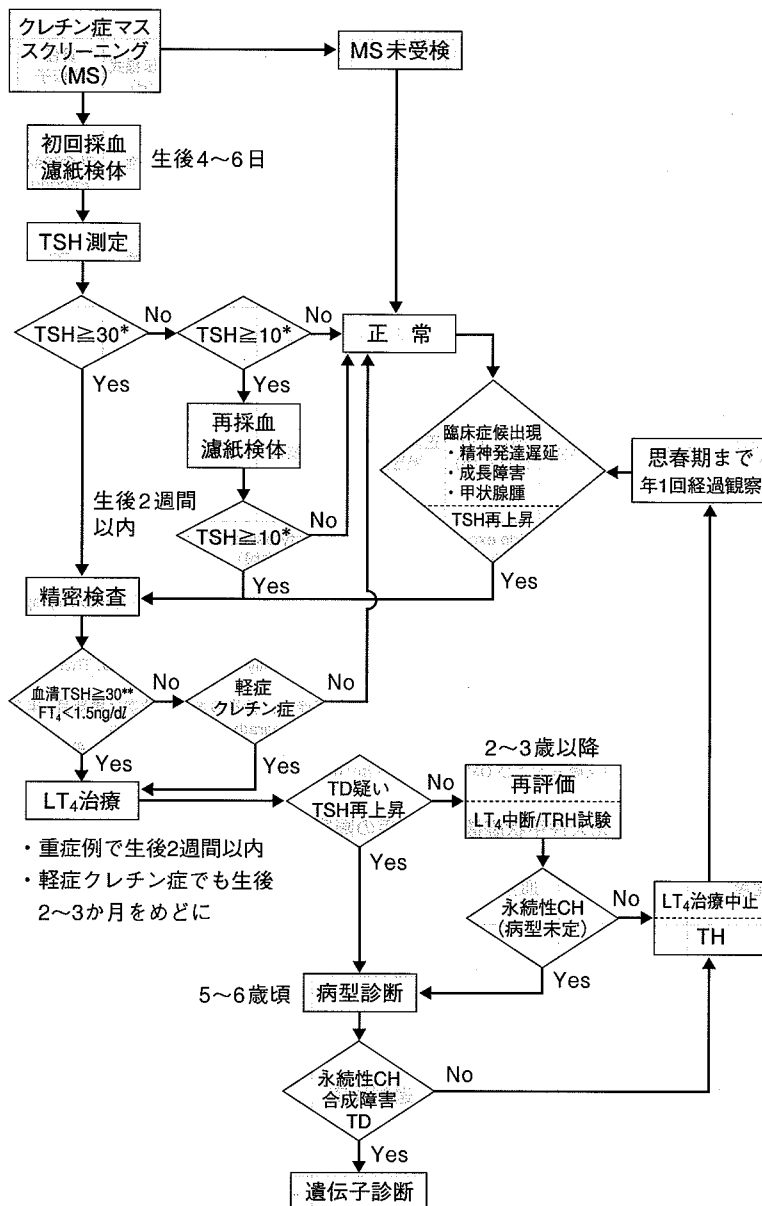


図 クレチン症マススクリーニングから病型診断・遺伝子診断までの流れ

甲状腺刺激ホルモン(TSH)値: 濾紙検体は*全血値表示($\mu\text{U}/\text{ml}$ of blood), **血清値($\mu\text{U}/\text{ml}$ of serum)へは $\times 1.6$ で換算, LT_4 : レボサイロキシン(levothyroxine), TD; 甲状腺形成異常(thyroid dysgenesis)=欠損性+低形成+異所性, 永続性CH; permanent congenital hypothyroidism, TRH; thyrotropin-releasing hormone, TH; 一過性甲状腺機能低下症(transient hypothyroidism)。MSの陽性基準値(カットオフ値)や精密検査後の治療開始の条件などは本文を参照のこと。

手足の冷感, 皮膚蒼白, 哺乳不良による体重増加不良, 腸管運動の低下による便回数の減少, 活動性低下, 嗜眠傾向などである。

生後3か月ごろは, 臍ヘルニア, 便秘が目立つ。表皮細胞の萎縮が皮膚乾燥につながり, 真皮のヒ

アルロン酸沈着が巨舌, 粘液水腫といわれる特有の皮膚の変化をきたし, 嚙声となる。ホルモン合成障害例では甲状腺腫を認めるようになる。

4. 診断のための臨床検査

クレチン症の診断はMSから始まり、最終的には病型診断(一部は遺伝子診断)に至る(図)。

[マススクリーニング(MS)]

日本や欧州などのMSは、新生児から採取した濾紙血中のTSH異常高値を指標としたTSHスクリーニングである^{1,9,10)}。すなわち、在胎30週を過ぎると胎児の視床下部-下垂体-甲状腺系が成熟し、重症のクレチン症では臍帯血で低 T_4 -高TSH血症を認める。しかし、生理的に出生30分後には血中TSHが約 $70\mu\text{U/ml}$ に急上昇するため、安定した値に低下する採血日齢(4~6日)を厳守してMSを行う。濾紙血中のTSH値は全血表示($\mu\text{U/ml}$ of blood)され、それを約1.6倍すると血清値($\mu\text{U/ml}$ of serum)に換算される¹⁰⁾。東京都と神奈川県では血清表示で報告されるので注意が必要である。

[精密検査(精検)時]

1) 重症例

新生児期の甲状腺機能低下症の治療は、pediatric emergency¹⁾であり、精検時に血清TSH $30\mu\text{U/ml}$ 以上、あるいは $10\sim 30\mu\text{U/ml}$ でも T_4 $10\mu\text{g/dl}$ (FT_4 1.5 ng/dl)未満が確認された場合、ただちに治療を開始する¹⁰⁾(生後2週間以内を目標とする)。

精検当日中に甲状腺機能検査結果が明らかにならない場合は、濾紙血TSHが $30\mu\text{U/ml}$ 以上、大腿骨遠位端骨核が未出現、前述した臨床症候がみられる、初回濾紙血TSHより再採血濾紙血TSHが高値、甲状腺超音波検査で正所性に描出されないなどを目安に早期治療を考慮する¹⁰⁾。

THとの鑑別、病因検索のため、血中サイログロブリン値測定、尿中ヨード濃度測定、母親の甲状腺機能検査などを行う。母体血中の抗TSH抗体、抗マウスIgG抗体(HAMA)などの有無の推測には、精検時に児と母親の濾紙血をMS検査機関に送り、母児の濾紙血TSH値と児の血清TSH値を比較することが有用である。

2) 軽症クレチン症

精検時にただちに治療が始められず、血清TSH値が軽度から中等度高値を持続する症例(その大

部分は軽症クレチン症)の治療については、小児内分泌専門医の間でも統一した見解はない¹¹⁾。生後2~3か月の時点で血清TSH $10\mu\text{U/ml}$ 以上あるいはTRH試験でTSH頂値が $30\sim 35\mu\text{U/ml}$ 以上ならば¹²⁾、治療を開始して経過をみるのが一般的である。

3) 再評価

超音波検査で正所性に甲状腺が描出され、治療開始後、血清TSHが正常化した後、一度も $5\sim 10\mu\text{U/ml}$ 以上に再上昇せず、同年齢の標準的レボサイロキシン(levothyroxine: LT_4)量以下で甲状腺機能が正常である場合は、THの疑いもあるので、2~3歳以降に、永続性甲状腺機能低下症かどうかの「再評価」を行う。 LT_4 を1か月程度半減し、TSHの再上昇がなければ治療を中止する。TRH試験を併用すると、軽度の甲状腺機能低下症の有無も明らかにできる。治療を中止した場合は、思春期ごろまで年1回経過観察を続ける。

4) スクリーニングで発見されない症例

MS未施行、MSでの事務上、検査上の過誤、濾紙血検体の取り違い以外に、TSH遅発上昇例や軽症クレチン症の一部は、新生児期に高TSH血症を呈さず、現行のMSでは発見できない¹⁰⁾。こうした症例も念頭におき、乳幼児健診で発育発達の遅れや甲状腺腫を認めた場合、あるいは同胞内にMS陽性者が集積した場合は、MSの結果が正常であっても、積極的に甲状腺機能検査(TSH, FT_4)を行う。

5) 病型診断

甲状腺腫性CHの遺伝子変異の判明率の向上、TDに遺伝性の関与が示唆されるようになったことなどから、より正確な病因の診断(病型診断)を行い(表2)、次の段階の遺伝子診断につなげることが重要である。放射性ヨード摂取率、甲状腺シンチグラフィ、ヨード唾液/血清比、パークロレイト放出試験、TRH試験は必須であり¹⁰⁾、諸検査が無理なく行える年齢である生後5~6歳ごろが、診断時期としては望ましい。

表 4 クレチン症のレボサイロキシシン投与量と甲状腺機能検査の間隔

4-1 レボサイロキシシン(LT ₄)の標準的投与量(μg/kg/日, 分1)						
日本(文献 10)		米国(文献 13)		欧州(文献 1, 9)		
初期投与量	10~15	初期投与量	10~15	初期投与量	10~15	37.5~50μg/日
乳児期	5~10	0~3 か月	8~12	0~6 か月	8~10	25~50μg/日
		3~6 か月	7~10			
		6~12 か月	6~8	6~12 か月	6~8	50~75μg/日
1~5 歳	5~7	1~3 歳	4~6	1~5 歳	5~6	75~100μg/日
5~12 歳	4~6	3~10 歳	3~5	6~12 歳	4~5	100~150μg/日
—	—	—	—	12 歳~	2~3	100~150μg/日

- ・初期投与量は重症例では最低でも 9μg/kg/日以上
- ・欧米では LT₄ が主に錠剤のため初期投与量の細かな調節ができず、体重によっては 15μg/kg/日近くになるが、日本では 0.01% 散剤があるので、一般には 10~12μg/kg/日から始める
- ・軽症クレチン症では初期投与量は 3~5μg/kg/日程度である

4-2 治療開始後の甲状腺機能検査の間隔(文献 13)

年齢	受診間隔
治療開始直後	2, 4 週後
~1 歳	1~2 か月ごと
・欠損性では 6 か月頃まで頻回の LT ₄ 投与量調節が必要	
・逆に甲状腺腫性の場合、1 歳頃に頻回の調節を要することが多い	
1~3 歳	2~3 か月ごと
3 歳から思春期まで	3~12 か月ごと

5. 治療目標とその手順、および症状検査 所見からみた効果判定指標

[クレチン症]

・短期の治療目標

不足している甲状腺ホルモンを補充し、治療開始後、2 週間以内に T₄ 10μg/dl (FT₄ なら 1.4~1.5 ng/dl) 以上、4 週間以内に TSH が基準値に入ることを目標とする^{1,10,13)}。

甲状腺ホルモン製剤には LT₃ (商品名: チロナミン, サイロニン), LT₄ (商品名: チラーゲン S) があるが、クレチン症の治療には LT₄ が適切である。T₄ の半減期、腸管からの吸収の安定性を考慮し、1 日 1 回朝食 30 分以上前の空腹時に服用させる⁸⁾。標準的な LT₄ 投与量を、表 4 に示した^{1,10,13)}。

・長期の治療目標

脳の成熟は出生後 2 年ほど続くと考えられているので、この間の甲状腺機能を正常に保つことがとくに重要である。すなわち、血清 T₄ (FT₄) を基準範囲の上半分 (10~16μg/dl, 1.4~2.0 ng/dl)

に維持し、TSH が基準範囲 (0.5~4.0μU/ml) に入るようにする^{1,10,13)}。標準的な経過観察、受診の頻度は表 4 に示した¹³⁾。血清 T₄, TSH が上記の範囲内でない場合、LT₄ を増減し、3~4 週間後に再度採血を行って適切な量かどうか評価する。

標準的な投与量 (表 4) で TSH 値が 0.5μU/ml 以下に抑制される場合は、過剰投与も考えなくてはならないが、むしろ TH を疑って対処すべきである。

[中枢性甲状腺機能低下症]

札幌市、神奈川県で行われている TSH-FT₄ 同時スクリーニングで見られる以外に、軽度の TSH 上昇で見つかる場合もある。クレチン症同様、LT₄ 治療を行うが、TSH 値が治療の指標とならないので、T₄ を基準範囲の上半分に入るよう、治療量を調節する。

6. よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

[大奇形]

クレチン症の8~10%程度に大奇形の合併を認め(表1), とくにTDと先天性心疾患の合併が最も多く一般集団の5倍以上と報告されている^{3,5)}。家族性TDでも同じくらいの奇形合併頻度であるが, 合併症の種類は非家族性と異なり, 甲状腺特異的転写調節因子(TTF-1, TTF-2, PAX8)との関連が示唆されている⁴⁾。

[ダウン症]

ダウン症自体が甲状腺機能異常症を伴いやすく, 後天性甲状腺機能低下症の合併頻度も高い。同時に, 先天性心疾患, 消化管奇形などとの合併も多く, 検査や手術時のヨード含有造影剤・消毒剤によるヨード過剰によるTHの頻度も高い。

[先天性心疾患]

心不全の治療に使用されるドパミンがTSH分泌を抑制し, MSでの偽陰性の原因となったことが報告されているので, 薬物中止後に再採血が必要である。逆にヨード過剰を受けた児が高TSH血症を呈した場合は, THを念頭において管理する。

[低出生体重児]

視床下部-下垂体-甲状腺系の未熟性による一過性中枢性甲状腺機能低下症が高頻度に起きるが, LT₄治療の有効性については結論がでていない¹⁴⁾。また, ヨード過剰などによるTHが成熟児の8倍の高頻度とされ, TSH遅発上昇例もあることから¹⁴⁾, 低出生体重児では規定通り2回の採血によるMSを行う¹⁰⁾。

7. 症状経過, 検査所見からみた予後判定

[短期予後の判定]

MSで発見されたクレチン症の約20%に聴力障害を認めたとの報告もあり, 生後2~3か月までに一度は聴力検査を行い, 必要があれば早期に治療を始める⁹⁾。3~5歳ころに障害を認めた場合は, 学校教育の場でそれを補うための特別な配慮を要する。

[長期予後の判定]

1) 精神運動発達

適切な治療が行われれば, 重度の精神運動発達の遅れはほとんどみられないが, 軽度の運動障害(平衡感覚, 頭の動き, 四肢の協調運動, 微細および粗大な運動能, 連合運動, 運動の質), 言語障害の有無を, 3,5歳時に調べ, 問題があればリハビリテーション, 言語訓練を行う。いずれも5歳時点で問題なければ, その後の検査は必要ないといわれる¹⁵⁾。

2) 身体発育

年に1~2回は骨年齢を判定し, 暦年齢, 身長年齢との解離のないことを目安とし, 正常な二次性徴の発現, 最終身長への到達を確認する。

成人甲状腺機能低下症では, 過剰治療による骨粗鬆症の恐れが指摘されている。クレチン症でも, LT₄高用量で治療された児については, 思春期が終わった段階で骨密度の測定が必要と考えられる。

文献

- 1) Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 48: 51-61, 1997
- 2) 中島博徳, 佐藤浩一: クレチン症. *小児医学* 22: 323-335, 1989
- 3) Devos H, et al: A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2502-2506, 1999
- 4) Castanet M, et al: Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2009-2014, 2001
- 5) Olivieri A, et al: A population-based study on the frequency of additional congenital malformations on infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 87: 557-562, 2002
- 6) De Vijlder JJM, et al: Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism. in Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Phila-

- delphia, pp 733-742, 2000
- 7) Krude H, et al: Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* **53** (Suppl 1): 12-18, 2000
 - 8) Klein RZ, et al: Hypothyroidism in infants and children. in Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 973-988, 2000
 - 9) Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology: Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* **52**: 49-52, 1999
 - 10) 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). *日児誌* **102**: 817-819, 1998
 - 11) 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の診断・治療についての全国調査. *日本マス・スクリーニング学会誌* **10**(3) : 43-50, 2000
 - 12) Rapaport R, et al: Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in infants. *J Clin Endocrinol Metab* **77**: 889-894, 1993
 - 13) LaFranchi S: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* **9**: 735-740, 1999
 - 14) Rapaport R, et al: Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* **139**: 182-188, 2001
 - 15) Bargagna S, et al: Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* **10**: 243-249, 2000