

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)

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
(日本小児内分泌学会, 日本マススクリーニング学会)

はじめに

1979年にクレチン症新生児マス・スクリーニングが行政事業として全国的に開始され、現在ほぼ100%の出生児がスクリーニングを受検している。スクリーニング以前の症例と比較して、スクリーニングで発見された症例の知能予後は著しく改善が認められ、マス・スクリーニングの有用性は衆知のこととなっている。しかし、医療機関初診時の甲状腺機能低下の程度が知能予後に影響しているとの成績もあり、さらなる知能予後改善のために、現行のスクリーニング方法および治療方法の改善が求められている。また、スクリーニング方法が実施地域によって異なること、本症の診断治療を扱う医療機関も多数になり治療方法も異なること、典型例ばかりでなく診断に苦慮する例も増加していること、厚生省研究班の治療指針が1980年に出されてから久しくなること、などから全国的な指針の改訂が必要となってきた。なお、本症の診断、治療、管理は、小児内分泌学に精通している小児科医が行なうか、コンサルトすることが望ましい。とくに非典型例(乳児一過性高TSH血症など)においては安易な診断、管理をせずに小児内分泌医にコンサルトすべきである。このガイドラインは現時点におけるものであり、今後のデータの集積によってさらに改訂も必要となるであろう。

1. 濾紙血スクリーニング

日本では生後5~7日に採血された濾紙血を用いて、TSH測定によるスクリーニングが全国的に行なわれている。一部地域で遊離T₄測定も行なわれているが、ここではTSH測定によるスクリーニングを対象に述べる。濾紙血TSHの値は全血表示で示す(血清表示の場合には全血表示値に1.6倍する)。

1) 陽性基準(カットオフ値)

初回採取検体でTSH値が15~30(血清表示なら24~48:以後省略)μU/ml以上(注1-1)の場合は、

直ちに医療機関への精密検査依頼を行なう。上記の値未満から10μU/ml以上の場合には再採取を採取機関(産科など)に依頼する。再採取検体のTSH値が10μU/ml以上の場合には医療機関への精密検査依頼を行なう(注1-2)。

(注1-1)クレチン症および一過性甲状腺機能低下症と偽陽性者との頻度はカットオフ値により当然変動するので、各地域において適切なカットオフ値を過去の成績から検討することが望ましい。少なくとも直ちに治療が必要な症例が濾紙血再採取に回されて発見が遅れないようにカットオフ値を設定すること。

(注1-2)地域によっては再々採取を行なう方法もあるが、濾紙血スクリーニング段階を長引かせることなく、十分な保護者への説明と指導が条件となる。

2) スクリーニング段階での注意事項

① 哺乳不良例や抗生剤使用例で採血日齢が大幅に遅れている場合があるが、クレチン症スクリーニングはその影響を受けないので、規定の日齢での検体採取を行なうこと(一部の代謝異常症スクリーニングの関係で、哺乳良好、抗生剤中止後に再採血を行なう)。とくに、いわゆる未熟児における採取日齢の遅れに気を付けること。さらに、間脳下垂体のネガティブフィードバック機構の未熟性の可能性から、出生体重2,000g以下の新生児に対しては、生後1ヵ月または体重2,500gに達した時点で2回目スクリーニングを行なう。

② 早期発見のために、採取機関での検体の郵送、検査機関での測定および異常値の報告、採取機関での陽性者の呼出しおよび精査医療機関への受診通知、医療機関での受付、などのシステムが円滑に速やかに行なわれているかを各地域で検討すること。

③ 周産期に使用されるヨード含有消毒剤が陽性率を高めることがわかっている。その対応には諸々の問題が存在するが、その事実は認識しておく必要がある。消毒剤の優劣に問題がなければスクリーニングの立場からは、ヨード含有消毒剤を控えてもらうことが望ましい。

2. 診断および治療

はじめにも述べたが、本症のマス・スクリーニングの経験から、非典型的な疾患や病態が発見されてきた。そこで、診断、治療、管理にあたっては、高 TSH 血症を呈する疾患 (表) を十分に理解しておく必要がある。とくに「乳児一過性高 TSH 血症」が安易に使われている場合があるので、その定義も表に付記した。

1) 精密検査機関 (医療機関) 初診時に行なう問診および診察

家族歴：甲状腺疾患の有無。とくに、母親の甲状腺疾患の病歴と診察、ヨード含有食品の過剰摂取の聴取。必要に応じて、母親の甲状腺機能、甲状腺自己抗体、尿中ヨード測定などを行なう。

病歴：胎児造影の有無。ヨード消毒剤大量暴露の有無。栄養方法。

診察：チェックリストとして、①遷延性黄疸、②便秘、③臍ヘルニア、④体重増加不良、⑤皮膚乾燥、⑥不活発、⑦巨舌、⑧嘔声、⑨四肢冷感、⑩浮腫、⑪小泉門開大、⑫甲状腺腫、を診察する。合併疾患として、ダウン症、先天性心疾患、小奇形などの頻度が高いので注意をする。

2) 初診時に行なう検査

大腿骨遠位端骨核の X 線撮影。血清 TSH、遊離 T_4 (または T_4)、遊離 T_3 (または T_3) の測定は必須である。甲状腺超音波検査は診断の有用な参考になる。尿中ヨード測定も診断に必要な場合もあるので、尿を採取保存しておくことが望ましい (但し、現在は保険未収載の検査である)。

3) 治療

チェックリストで2点以上、または大腿骨遠位端骨核出現の遅れ、またはスクリーニング濾紙血 TSH 値が高値 (注 2-1) の場合には、血清検査結果を待たずに治療を開始する。なお、甲状腺超音波検査が行なえる場合は、甲状腺が正常位置に存在しない、あるいは非常に腫大している場合にも、すぐに治療を開始する。以上に該当しない例では検査結果を待って治療開始を考える (注 2-2)。

治療は L-サイロキシン (L- T_4) で $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から開始する (重症例には $12\sim 15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から開始してもよい)。

(注 2-1) 例えば、初回濾紙血 TSH なら $30\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上、再採血 TSH なら $15\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上。この値は各地域における後方視的検討から基準を決められることが望

表 高 TSH 血症を呈する疾患

1. 原発性 (甲状腺性) クレチン症
 - 1) 甲状腺形成異常
 - ① 甲状腺欠損または低形成
 - ② 異所性
 - 2) 甲状腺ホルモン合成障害
 - ① ヨード濃縮障害
 - ② ヨード有機化障害
 - ③ ヨードチロシン脱ヨード化障害
 - ④ サイログロブリンおよびヨードサイロニン合成障害
 - a) ヨードチロシン縮合障害
 - b) サイログロブリンの欠損
 - c) サイログロブリンの構造異常
 - 3) 地方性 (ヨード欠乏)
 - 4) TSH 不応症
 - ① 偽性副甲状腺機能低下症の一部
 - ② TSH 受容体遺伝子異常
 - 5) ヨード暴露
 - 6) 胎盤移行物質によるもの
 - ① 放射性ヨード
 - ② 抗甲状腺剤
 - ③ 無機ヨード
 - ④ 阻害型 TSH レセプター抗体
2. TSH 不適切分泌症候群
(Syndromes of inappropriate TSH secretion)
 - 1) TSH 産生下垂体腺腫
 - 2) 甲状腺ホルモン不応症
3. 乳児一過性高 TSH 血症 (*)
4. TSH 測定系への干渉物質の存在
(抗 TSH 抗体、抗マウス IgG 抗体 [HAMA] など)

(*) 定義：①精査時に血清 TSH が高値 (精査施設で高値と判定したもの、スクリーニング濾紙血のみ高値のものは除く) で、血中甲状腺ホルモン値が常に年齢相当の正常範囲内。②乳児期に TSH が正常化する (TRH 負荷試験で過大反応を呈するものは除く)。③甲状腺機能低下を引起こす原因 (母親の抗甲状腺剤投与、阻害型 TBII、胎児造影、母体や新生児へのヨード大量暴露、など) が無い。④甲状腺エコー、または甲状腺シンチグラムおよび摂取率に異常がない。⑤ TSH 測定系に干渉する物質の存在が否定されることが望ましい。以上の全てを満たすもの。

ましい。

(注 2-2) 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。治療を行なって後年に病型診断を行なう方法もあり、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 $30\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上) とか甲状腺ホルモン値が年齢相当の正常平均値以下 (例えば遊離 T_4 で $1.5\text{ng}/\text{dl}$ 以下) であったら治療を優先すべきであろう。

4) 結果の報告

精密検査の結果は、採取医療機関、検査機関に報告すること。マス・スクリーニングの有効性、問題点の解析のためにも、各地域および中央のマス・スクリーニング委員会にも報告し成績を集積する必要がある。

3. 治療中の管理

上記の治療法を行なえば、通常1週後には血清遊離 T_4 は正常化し、血清TSHは4週後までには正常化する。正常化が遅れている例には治療量を増量する。その後は、血清TSH値を正常範囲になるように、遊離 T_4 は正常上限値くらいになるようにする。適正維持投与量は年齢が進むとともに体重当りの量は漸減する。乳児期は $5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $1\sim 5$ 歳で $5\sim 7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $5\sim 12$ 歳で $4\sim 6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が目安である。過剰投与の症状として、頻脈、多汗、易刺激性、下痢、発熱などに注意をする。

成長、発達、骨年齢を適宜の間隔で調べ、年齢相当であることを確認する。年長児（7歳以上）に達したら、知能指数検査、神経学的検査、行動異常検査、などを行なう。

4. 病型診断

3歳以上の時点で、 $1\text{-}T_4$ を $1/4$ 量の $1\text{-}T_3$ （分3）に切

り替えて4週間投与し、7～10日の休薬の後に、 ^{125}I 甲状腺摂取率、唾液/血液ヨード比、ログンカリ（またはパークロレイト）放出試験、シンチグラム、および血清TSH、遊離 T_4 、遊離 T_3 、サイログロブリンの測定、必要に応じてTRH負荷試験を行い、欠損性、異所性、ホルモン合成障害性などの病型診断を行なう。この時点で正常であった場合には一過性甲状腺機能低下症となるが、新生児期に明らかな原因がない例では再び機能低下になる可能性もあるので、必ず経過を追う必要がある。また、乳児一過性高TSH血症と診断した例も、後年TSHが再上昇したり機能低下になったりすることがあるので、経過を追う必要がある。

5. スクリーニングで発見されないクレチン症

TSHスクリーニングが行なわれても、後年に臨床的に発見される原発性クレチン症例もあることを、臨床上念頭に置くことが必要である。TSH遅発上昇例の存在、測定上の問題、事務的処理の問題などが発見されない原因となる。勿論、TSHスクリーニングでは、中枢性クレチン症は対象外であることも知っておく必要がある。

（文責 猪股弘明）

猪股 弘明（帝京大学医学部市原病院小児科）
松浦 信夫（北里大学医学部小児科）
立花 克彦（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科）
楠田 聡（大阪市立総合医療センター新生児科）
福士 勝（札幌市衛生研究所）
梅橋 豊蔵（化学及血清療法研究所）
諏訪 城三（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科）
新美 仁男（千葉大学医学部小児科）
藤枝 憲二（北海道大学医学部小児科）