先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021 年改訂版)

日本小児内分泌学会マススクーリング委員会
日本マススクリーニング学会

原案完成：2021 年 7 月 8 日
公開：2021 年 10 月 27 日

【ガイドライン作成の目的】

日本では、先天性甲状腺機能低下症のマススクリーニングが 1979 年から施行され、早期診断、早期治療により知能予後は改善している。その頻度は当初出生約 5,000～8,000 人に対して 1 人の割合であったが、近年その頻度が増加していると報告されている。それは特にサブクリニカルと診断される先天性甲状腺機能低下症が増えていることがその要因の一つである。本症は永続的な治療が必要とされる疾患であり、不必要な治療を避けるためにもマススクリーニング陽性者に対する確定診断・治療は専門医療機関が望ましい。

1998 年に日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会により「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)」が作成された。その後 2014 年にガイドラインの改訂が行われた。今回、新たな知見をもとに 2014 年度版の軽微な改訂を行った。

【対象とする疾患・病態】

原発性先天性甲状腺機能低下症

【ガイドラインの利用者】

小児内分泌を専門とする医師、小児科専門医、小児科を標榜する医師、医師全般、マススクリーニング事業に関わる検査担当者、患者

はじめに

甲状腺ホルモンは胎児期、乳児早期の神経発達に必須のホルモンである。先天性甲状腺機能低下症(Congenital hypothyroidism, 以下 CH)は甲状腺ホルモンの分泌不全により、神経細胞の障害を引き起こし、重症な場合には精神運動発達の遅れを示す。CH は精神運動発達遅延を示す疾患の中で早期発見、早期治療により予防できるものであり、世界的に新生児マススクリーニング (newborn screening, 以下 NBS) が行われ、その効果が認められることは周知の事実である (1, 2)。日本では CH の NBS が 1979 年から施行され、その効果を上げてきた (3–5)。1998 年に日本小児内分泌学会より「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン」が出されている(6, 7)。その後、CH の頻度は一部の地域で増加しており、正所性の軽度の合成障害と思われる症例が増加しているとされる (8, 9)。さらに成人 CH の予後、CH の分子遺伝学的成因の一部も明らかになってきている。2006 年にアメリカ小児科学会より CH の診療ガイドライン(10)が出され、2010 年にはヨーロッパ小児内分泌学会においても以前のガイドライン(11)の見直しを目指し、CH の診療・治療コンセンサス会議が行われ、ガイドラインが 2014 年に公開されている (12)。日本でも新しい知見、諸外国の知見を踏まえ、先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014 年改訂版)を公開している(13)。

今回、その後公表された知見やヨーロッパ小児内分泌学会などからのガイドライン改訂(14)を踏まえ、先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021 年改訂版)を作成した。今回のガイドラインでも、原発性 CH についての診断・治療のガイドラインの改訂を行ったが、中枢性 CH についてはコラムとしてまとめた。

ガイドラインにはステートメントを記載し、それぞれ「グレード」と「エビデンスレベル」を記載した。グレードは推奨度の強さを示し、エビデンスレベルはその根拠となる研究の水準を示した。

グレードによる推奨度については論文化された所見に基づくことを基本としたが、十分な論文化された所見が存在しない場合や適当と思われる場合エキスパートオピニオンを記載した。

グレードレベル

1. 強い推奨「ほとんどの患者に利益を生み出す」

2. 弱い推奨「患者にとって利益をもたらすことが多いため、考慮すべきである。当然患者の状況によって最良の選択を行う」

エビデンスレベル

●○○ 低 コントロールを伴わない症例集積、

●●○ 中コントロールを伴わないコホート研究

●●●コントロールを伴うコホート研究、非ランダム化比較試験

さらに研究はないものの、広く認知されるものはコンセンサスと表示した。

1. 先天性甲状腺機能低下症の定義

【推奨】

1-1. 原発性先天性甲状腺機能低下症(CH)とは、胎生期または周産期に生じた甲状腺の形態または機能異常による先天的な甲状腺ホルモン分泌不全の総称である。1 (コンセンサス)

1-2. 甲状腺ホルモンの作用不全による先天的な甲状腺機能低下症が存在する。1 (コンセンサス)

1-3. CH においては永続性が多いが、一過性も存在する。いずれにおいても、甲状腺機能低下状態の場合、治療が最優先される。1 (●●●)

1-4. CH の中にはサブクリニカル CH が存在する。しかしサブクリニカル CH を定義する一定の合意は得られていない。特に新生児期にはその後甲状腺機能低下が急に顕在化することもあるのでサブクリニカル CH と定義することは困難である。2 (●○○)

【解説】

1. 原発性先天性甲状腺機能低下症 (CH)について

CH とは胎生期または周産期に生じた甲状腺の形態または機能異常による先天的な甲状腺ホルモン分泌不全の総称である。甲状腺ホルモンは胎生期・新生児期・乳幼児期の神経髄鞘形成に不可欠であり、この時期の甲状腺ホルモンの不足は不可逆的な知能障害をもたらす。また、甲状腺ホルモンは直接骨成熟に関与する他に、成長ホルモン分泌を刺激し成長ホルモンによる insulin-like growth factor 1 (IGF-1)産生を促進するため、甲状腺ホルモンの作用不全は二次性に成長ホルモン分泌不全、骨化成熟障害を引き起こし、成長障害、成人後の早期骨粗鬆症をもたらす。

一方、末梢での甲状腺ホルモンの作用不全により甲状腺機能低下を示す病態の成因が明らかになっている。甲状腺ホルモン受容体異常(甲状腺ホルモン不応症(Resistance to thyroid hormone; RTH、甲状腺ホルモン受容体 α、β の異常))、脳内への甲状腺ホルモンのトランスポーターの異常(Monocarboxylate transporter 8; MCT8 異常症)、甲状腺ホルモン活性化異常(Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP2 異常症)がこれにあたる。

表 1 に高 TSH 血症を呈する疾患、状態を記載した。CH 以外にも高 TSH 血症を示す状態も存在する。CH は、永続的な治療が必要な永続性 CH と、一過性

CH、サブクリニカル CH に分類される(一過性 CH、サブクリニカル CH の定義は後述) (1, 6, 8–12)。しかし、この両者の明確な線引きが困難なこともある。例えば、一過性 CH においても、形態学的異常、あるいは何らかの甲状腺系に関与する遺伝子異常が存在することが明らかになった (13–20)。

2. 一過性 CH について

一過性に TSH 高値・FT4 低値を示し、その後、継続して正常な甲状腺機能を認める場合を一過性 CH と呼ぶ (1, 6)。北米での頻度は NBS 陽性児の 5～10%、あるいは 50,000 出生に 1 人とされているが (1)、イスラエルからの報告では 2002 年から 2012 年まで、2 歳以下で診断され治療開始となった CH のうち、41%が異所性／無形成、59%が正所性(47%が永続性、12%が一過性)であったと報告されている(21)。フランスからの報告では 2002 年から 2012 年までに NBS 陽性であった甲状腺形成異常がない児の 54%が一過性であったと報告されている(22)。

以下に一過性 CH をきたしうる原因を記載した。

① ヨウ素欠乏

日本ではヨウ素欠乏は稀である。ヨーロッパでは母体のヨウ素欠乏により、特に早産児に多く一過性 CH が認められると報告されている。

② バセドウ病母体の服用した抗甲状腺剤の影響

母親に投薬された抗甲状腺剤が胎児の甲状腺ホルモンの合成を抑制する。この状態は出生後数日から約 2 週後まで続く。またバセドウ病母体から出生した新生児に一過性中枢性甲状腺機能低下症を認めることがある。これは、胎児期に過剰な甲状腺ホルモンに暴露された影響で、児の視床下部–下垂体–甲状腺系が一時的に抑制されるためと考えられている(23)。

③ 母体からの阻害型抗体の移行

甲状腺疾患を有する母体からの阻害型 TSH：阻害型 TSH 受容体抗体(以下 thyroid stimulation blocking antibody; TSBAb)の移行によって発症する (9, 16, 24, 25)。阻害型抗体の作用は出生後 3～6 か月続く。原田らは、1981 年から 1994 年の 13 年間の北海道における約 57 万人の NBS で、母体の TSBAb の移行による一過性 CH は 1 例であると報告している(16)。新潟県の 2002 年 4 月から 2010 年 3 月までの検討では、母体の TSBAb による一過性 CH は 4 例で、その発症頻度は 1/40,000 人と報告している(25)。

④ 低出生体重児

低出生体重児では一過性 CH が多いことも知られている (1, 6, 10, 26–28)。(低出生体重児については別項も参照)

⑤ ヨウ素過剰

世界で有数のヨウ素消費地域であるわが国で、ヨウ素欠乏を呈することは極めて稀である。わが国では、ヨウ素過剰による一過性 CH を呈することは少なくなく、多くの報告がある(6, 29, 30)。在胎 36 週以前の胎児は、大量のヨウ素に暴露された状況での甲状腺ホルモン合成抑制(Wolff-Chaikoff 効果)からのエスケープが十分に成熟せず、また、腎からのヨウ素排泄率も低いため、胎児はヨウ素過剰の影響を受けやすいと考えられている。ヨウ素過剰を起こしうるものとして、ヨウ素剤による消毒、子宮卵管造影の時に使用する油性ヨウ素含有造影剤、バセドウ病母体の服用したヨウ化カリウム、ヨウ素を多く含む食品、調味料、含嗽薬が挙げられる。

バセドウ病母体の服用したヨウ化カリウム(50 mg 程度)による胎児の甲状腺機能抑制作用は抗甲状腺薬より弱いと報告された(31)。2019 年改訂の「バセドウ病治療ガイドライン 2019」では、妊娠初期の薬物療法としてヨウ化カリウムの使用が推奨され、近年わが国では妊婦のバセドウ病の治療に用いられる機会が増えている(32,33)。

油性ヨウ素含有造影剤を用いた子宮卵管造影では検査後 6 か月以上ヨウ素過剰状態が続くとされているが、卵管造影を受けた妊婦全てから一過性 CH を発症することはなく、むしろ発症頻度は低い(34, 35)。ヨウ素過剰により一過性 CH を発症するには、何らかの他の環境要因、遺伝要因の関与が想定されている。

⑥ Dual oxidase 2 (DUOX2)異常症、Dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) 異常症

DUOX2 は甲状腺内において無機ヨウ素を有機化する際に必要な過酸化水素を産生する酵素である。DUOXA2 は DUOX2 の作用を発揮するのに必要な因子である。DUOX2 遺伝子の両側アリルの機能喪失変異によって(18, 19)、DUOXA2 の両側アリル変異によって一過性 CH がそれぞれ、発症することが報告された(36)。

以上一過性 CH の成因について概説した。重要なことは、永続性の場合と同様に、一過性ではあっても、甲状腺機能低下状態にあることにかわりはなく、甲状腺ホルモン補充治療を行う必要があるということである。実際に、ヨウ素欠乏地域での一過性 CH の IQ が低かったとする報告もある(37, 38)。

明らかな誘因が確認されない症例では、後述のサブクリニカル CH との異同が問題となる。甲状腺機能正常化した後も、できれば専門医のもとで、慎重な経過観察がなされることが望ましい。

3. サブクリニカル CH について

サブクリニカル CH を潜在性あるいは代償性甲状腺機能低下症 (compensated hypothyroidism)とも呼ばれることがある。TSH を指標に NBS を実施することで明らかになってきた病態で、全く症状がなく潜在性と思われることもあるが、甲状腺ホルモン低値を認め程度の軽い CH と診断することもある (1, 5, 6, 10, 39)。このような症例が諸外国の報告では多くがサブクリニカルとの名称が使用されているため、今回のガイドラインでもサブクリニカル CH と呼称した。また新生児期においてサブクリニカル CH と診断することは困難である。乳児期以降に甲状腺機能低下が顕在化することもある。従って、甲状腺機能低下症の有無については、特に新生児期から生後 3 か月程度は非常に慎重に経過を追跡する必要がある。

サブクリニカル CH の中には、甲状腺の形態異常(半葉欠損、腫大、低形成)や、TPO 遺伝子および TSHR 遺伝子の変異が少なからず含まれるとされる(17)。また TSH 軽度高値であった症例が、後に永続性 CH と診断されることが知られている(40–42)。しかしどの程度の TSH 高値から異常と考えるかについては、世界的に明確な基準がなく、臨床医の裁量に委ねられているのが現状である。わが国の小児内分泌専門医に対するアンケート調査から集約された意見に、生後 6 か月(新生児期を除く)で TSH≧10 mIU/L、生後 12 か月では TSH≧5 mIU/L を異常と考え治療を行うというものがある(43, 44)。但し、このような治療により、実際に児の知能予後がより向上するかどうかについてのエビデンスが現在のところ存在しないため、治療は慎重を期すべきという意見もある(45)。

西山らは、ヨウ素含有食品の多量摂取による一過性 CH と思われた症例が経過観察中 TSH 再上昇をきたし、サブクリニカル CH と再診断される症例が多いことを報告している(46)。わが国でのサブクリニカル CH では、このような食事性ヨウ素の影響も関連している可能性もある。

従って現状でわが国でのエキスパートのアンケート調査に基づき、生後 6 か月未満で TSH ≧10 mIU/L、生後 12 か月以降では TSH ≧5 mIU/L を異常と考え、サブクリニカル CH と定義した。なお、アンケート調査では、生後 6–12 か月の

194 項目がなかったため、定義には含まれていない。サブクリニカル CH で治療を
195 行わない場合には甲状腺機能検査を行いつつ、慎重に経過を観察する。一方治
196 療を行う場合には、幼児期に治療を一旦中止して再評価や病型診断を行うこと
197 を推奨する。
198 4. 乳児一過性高 TSH 血症について
199 乳児一過性高 TSH 血症とは、①精査時に血清 TSH が高値(精査施設で高値と判
200 定したもの、NBS 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
201 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
202 大反応を呈するものは除く)、③甲状腺機能低下を引き起こす原因(母親の抗甲
203 状腺剤投与、母体から移行した TSBAb、子宮卵管造影を含む母体や胎児、新生
204 児へのヨウ素過剰暴露など)がない、④甲状腺超音波検査または甲状腺シンチ
205 グラフィー検査での摂取率に異常がない、⑤TSH 測定系に干渉する物質の存在
206 が否定される、上記の全てを満たすものと定義される (6)。1980 年に厚生省心
207 身障害研究班で病名を定義する際、乳児の甲状腺ホルモン値が正常範囲内で
208 TSH が高値の病態を、サブクリニカル CH なのか下垂体甲状腺ホルモン不応な
209 のか鑑別できないため、命名された経緯がある(47)。サブクリニカル CH との
210 鑑別にはしばしば困難を要する。可能な限り専門医が診療を行うことを考慮す
211 る。また乳児一過性高 TSH 血症と診断された例でも、後年に TSH が再上昇を
212 認め機能低下になることがあるので、慎重に経過を観察する必要がある(6)。
213

2. 新生児マススクリーニング(NBS)

2-1. NBS の有用性

【推奨】

2-1-1. CH のマススクリーニングは NBS プログラムの一環として実施することを推奨する。1 (コンセンサス)

2-1-2. NBS 陽性となった新生児が迅速かつ適切な診療を受けられるように、実施主体の都道府県・政令指定都市は先天性代謝異常等検査実施要綱を作成し、具体的な診療手順を定めておくべきである。1 (コンセンサス)

【解説】

NBS 開始以前、CH はチェックリスト 12 項目(遷延性黄疸、便秘、臍ヘルニア、体重増加不良、皮膚乾燥、不活発、巨舌、嗄声、四肢冷感、浮腫、小泉門開大、甲状腺腫)を中心に臨床症状から診断されていた。しかし、これらの症状は非特異的であり、臨床症状からの早期発見診断は困難であり、しばしば見逃されていた。従って多くの症例は典型的な症状を示してから、すなわち CH の症状を認めてから病院を受診する状況で、精神運動発達遅滞を呈していた(48, 49)。中島らは 1973 年 1 月から 1977 年 12 月までの 5 年間に診療された CH497 名を対象にアンケート調査を実施した(49)。治療開始年齢は 1 か月以内が 6.8%、3 か月以内が 19.8%であった。治療後にもかかわらず、IQ75 未満の精神遅滞を示す症例が 43%を占め、IQ90 以上を示すものは 33.3%のみで、3 分の 2 がボーダーラインを含む精神遅滞を有していた。しかし、初診時年齢が 1 歳以降の患児では、IQ90 以上の患児の頻度が 28.2%であったのに比べて、初診時年齢が 3 か月未満の患児のそれは 59.3%と有意に高かった。身体成長発育予後に関しては、治療により-3SD 以下の高度の低身長を呈する患児の頻度が 45%から 11.8%に減少しているが、-2SD 以下の低身長を示す患児が約 30%を占めていた。これらの成績から NBS による早期診断・早期治療の重要性が指摘されていた。

成瀬、入江、宮井らは 1975 年に乾燥濾紙血中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)を RIA での測定法の開発に成功し、T4 測定法よりも見逃しの少ない TSH 測定による CH の NBS を一部の地域で開始した(48)。1979 年からは行政事業として CH は先行したフェニルケトン尿症などの NBS プログラムに追加され、公費負担で実施されるようになった (4, 48)。1980 年代後半には高感度な enzyme-

linked immunosorbent assay (ELISA 法)が開発され、広く NBS に利用されている(50)。現在、出生児のほぼ 100%が NBS を受検し、NBS 開始以降、CH の知能予後は著しく改善し、不可逆性の知能障害、成長障害を残す症例はほとんどみられなくなってきている (3, 5, 51–53)。

最近では NBS で発見される CH の頻度が増加しているという報告がある(54–56)。その要因はいくつか指摘されているが、カットオフ値の引き下げ、人種構成の変化、早産低出生体重児の増加がある。わが国では全国的に CH の頻度を調査した近年のデータは存在しない。NBS 開始前の CH の頻度は約 1/4,000–5,000 人とされているが(3, 48) 、1991–2000 年の北海道、札幌、宮城、千葉、広島、長崎、鹿児島の合計のデータでは、永続性 CH は 1/2,631 人、一過性は 1/2,183 人であった(57)。諸外国の報告では、低形成や異所性ＣＨの頻度は、以前と比較して、増加していないとされている(54–56)。一方甲状腺が正所性に存在し、形態にも異常がない、正所性ＣＨの頻度が増加している(54–56)。アイルランドにおける 38 年間の NBS で、TSH のカットオフ値を一度も変更していないため、カットオフ値の違いによる CH の頻度の変化が除外でき、その結果は注目に値する(58)。同報告では、CH の頻度は、1979–1991 年で 1/3,703 人、1992–2004 年で 1/2,439 人、2005–2016 年で 1/1,538 人と増加し、正所性の CH 全体への占める割合が、2005–2016 年で 47%であった。低出生体重児の増加が一つの要因と推定されるが、わが国における CH の頻度の増加について調査する必要がある。

2-2 NBS の実際

【推奨】

2-2-1. CH の NBS は TSH 測定により行う。検体は日齢 4 から 6 に足蹠外縁部から採血された濾紙血液を用いて行うことを推奨する。なお、濾紙血液 TSH 値は原則として全血表示とする。血清表示の場合は全血表示も併記する。初回採血検体で TSH 値が陽性基準(15~30 mIU/L)を上回った新生児は即精密検査と判定し、各自治体で定められた精密検査医療機関を速やかに受診させることを推奨する。 (注 1-1) 1 (●●●)

2-2-2. TSH が 7.5-15 mIU/L の値の場合は 2 回目採血を初回採血医療機関に依頼し、2 回目採血検体の TSH 値が各 NBS 検査施設のカットオフ値以上の場合は精密検査対象者とすることを推奨する。(注 1-2)1 (●●○)

(注 1－1)： CH および一過性 CH と偽陽性者との頻度はカットオフ値により変動するので、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べきである。少なくとも直ちに治療を必要とする症例が 2 回目採血の対象となり診断が遅れることがないように初回採血検体の即精検カットオフ値を設定することが重要である。

(注 1－2) ：2 回目採血(再採血)を日齢 14 までに行って NBS の最終判定を行う。

追記：NBS における注意事項

①低出生体重児や NICU 入院中の新生児では哺乳不良により採血日齢が大幅に遅れる場合があるが、CH の NBS は哺乳の影響を受けないので、可能な限り規定の日齢 4–6 での採血を行う~~ことを周知徹底する~~。

②早期発見のために，採血医療機関の検体の郵送、検査施設での測定および異常値の報告、NBS 陽性者の 2 回目採血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で速やかに行われているかを定期的に検証して改善に努めることが要求される。

③周産期に使用されるヨウ素含有消毒剤が偽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 NBS の立場からは，ヨウ素含有消毒剤を控えることが望ましい。

2-2-3

NBS で発見されない CH が存在する。1 (●○○)

【解説】

初回採血検体では陽性基準の TSH 値が 30 mIU/L(全血)以上の場合には即精検とすることが以前のガイドラインでも推奨されている (6)。アメリカでも 30 mIU/L 以上で即精査になることが多いとされている(1, 10, 59)。1998 年版ガイドラインに基づいて、初回採血検体で精密検査とする基準値は多くの地域で 30 mIU/L 以上となっているが、全国的に統一されているわけではない (60–63)。

NBS の TSH のカットオフ値を引き下げた報告はいくつか存在する。カットオフ値の引き下げによるメリットとして、治療が必要な永続性 CH をより多く発見できることにある(54–56)。NBS の TSH 値カットオフ未満であった場合でも

形態異常やホルモン合成障害による永続性 CH が NBS 以降に診断されることは知られている(1, 4–6, 54, 64)。しかしデメリットとしては、NBS での再採血率の増加、それに伴う NBS コストの増加、再採血率増加による保護者の疾患への不安感が増大することが挙げられる (56)。引き続き、わが国での適切な TSH カットオフ値の検討が必要である。

CH の NBS の注意点として、TSH 値がカットオフ値未満のため、NBS で発見されない CH が存在することが挙げられる。猪股らの 1999 年までの全国調査において、NBS で発見されなかった CH は、35 例が報告されており、このような症例の頻度は 75 万人に 1 人程度であった(65)。その原因は 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である。長崎らは CH の診断を契機に、同胞の甲状腺機能検査を行ったところ、複数の家系において同胞を新たに CH と診断したことを報告している(66)。従って CH の同胞が NBS で正常であっても、特に初回 NBS で TSH 高値を認めたが、再採血で TSH が低下し正常化した場合には、同胞の甲状腺機能の再検について検討する。

2-3. 早産児・低出生体重児の取り扱い

【推奨】

2-3-1. 早産児・低出生体重児(出生体重 2,000 g 未満)については日齢 4~6 の 1 回目 NBS が正常であっても、2 回目 NBS を①生後 1 か月、または②体重が 2,500 g に達した時期、③医療施設を退院する時期のいずれか早い時期に行うことを推奨する。 1 (●●●)

2-3-1. 2 回目 NBS で TSH が遅発性に上昇した例は、精密検査対象とすることを推奨する。1 (●●●)

2-3-3. 低出生体重児における低 T4 血症については積極的にレボチロキシンナトリウム(L-T4)により治療を行うことは勧められない。2 (●○○)

【解説】

視床下部–下垂体–甲状腺系のフィードバック機構は在胎週数に従って成熟し、正期産児では出生時点ですでに成熟しているが、早産児、低出生体重児ではこの機構が成熟していない(67)。またドーパミン投与、大量のステロイド投与、低栄養、交換輸血などにより TSH 上昇を伴わない低 T4 血症を認めることがある (68)。このため初回の濾紙血中の TSH 値がカットオフ値以下であったにも

かかわらず、後に CH と診断される TSH 遅発上昇型 CH は早産児・低出生体重児に多く認められる (40, 69, 70)。

従って出生体重 2,000 g 未満の新生児については 2 回目 NBS を①生後 1 か月、または②体重が 2,500 g に達した時期、③医療施設を退院する時期のいずれか早い時期に行うこと推奨される(71)。

上瀧らのアンケート調査の結果では NBS で 2 回目採血を受けた 391 名のうち 150 名が CH の精査対象者であり、51 名が CH と診断されていた (72)。また別の報告では 2 回目採血により遅発性に TSH の上昇を示す頻度は、超低出生体重児で 1:58、低出生体重児では 1:95 で、3 例が甲状腺ホルモン製剤による治療を受けていた(73)。東京都からの報告(74)では、低出生体重児の 2 回目採血(TSH カットオフ値 5mIU/L 未満に設定)で 1 回目採血(要精査率 0.53%)と同程度の要精査(要精査率 0.68%)の児が検出されるとしている。特に極低出生体重児では 1 回目採血の要精査率は 1.12%であるが、2 回目採血の要精査率は 2.19%と上昇した。2 回目採血での要精査例が必ずしも、治療を要する CH でない可能性はあるが、2 回目採血において NBS 結果が陽性の場合には、実施主体の自治体の実施要綱に従って、3 回目の採血を行うか、精査機関での精密検査を行うことが推奨される。

TSH 遅発上昇型 CH と鑑別する必要がある状態として低 T4 血症がある。在胎 30 週未満の低出生体重児では、50%以上が低 T4 血症を呈するとされる。児が未熟であるほど T4 低下の程度が強く、また T4 の低下に比して、FT4 低下は軽度のことが多く、低 TBG 血症の影響を排除するためにも、血中 FT4 での評価が望ましいとされる(75)。低 T4 血症では、TSH 遅発上昇型の CH との鑑別は困難であるため、慎重な経過観察が必要である。通常は、生後 6〜10 週間で正常化し、治療をしなくても正常な発達を認めるとされる。重度の低 T4 血症に対する L-T4 投与については効果が乏しいとする報告が多い(76-78)。また Yagasaki ら(79)、Kawai ら(80)は未熟児に L-T4 投与したことにより、晩期循環不全を顕在化させたと報告している。従って低出生体重児における低 T4 血症については、積極的に L-T4 治療を行わないこととした。

3. 精査対象者における CH の診断と重症度判定

【推奨】

3-1. CH の診断は NBS の結果、臨床症状、画像所見、精査時の甲状腺機能検査などから総合的に診断する。1 (コンセンサス)

3-2. CH の重症度の判定

1） 臨床的評価(以下のチェックリストを活用し､2 項目以上満たす場合を重症とする。)

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嗄声、⑨四肢冷感，⑩浮腫，⑪小泉門開大，⑫甲状腺腫

2） 血清 FT4 値

FT4 による重症度を以下のように設定した。

最重症 0.4 ng/dL 未満、重症 0.4 ng/dL から 0.8 ng/dL 未満、中等症 0.8 ng/dL から 1.2 ng/dL 未満(エキスパートオピニオン，測定キットにより基準値が異なる、ここに記載した値はおよその目安である。)

3） 血清サイログロブリン(Tg)値

低値(＜10 ng/mL)の場合には甲状腺無形成、Tg 欠損症を疑い、重症の指標となる。

4） 甲状腺超音波検査

5） 単純 X 線写真による大腿骨遠位端骨核

これら 1)から 5)の項目より総合的に判断する。1 (●●●)

【解説】

1. 診断ついて

1） 精密検査機関(医療機関)初診時の診療のポイント

・ 家族歴の聴取：甲状腺疾患の有無を確認する。

・ 母親の状況の聴取：① 母親が甲状腺疾患に罹患している、また既往を有している場合は、診断名、および治療について詳細(甲状腺手術歴、^{131}I 内用療法の既往、内服薬)を確認する。② 甲状腺疾患以外の疾患罹患についても確認し、治療について確認する。アミオダロンやリチウム製剤など経胎盤的、経母乳的に児の甲状腺機能に影響を与える薬剤の投与についての確認が重要である。③ 生殖補助医療等で油性のヨウ素製剤を用いて子宮卵管造影検

403 査を受けると、その影響が最大で 6 か月程度残存し、児の甲状腺機能にも影
404 響を与えることがあるため確認を要する。④ 妊娠中のヨウ素含有食品の過
405 剰摂取やヨウ素含有消毒薬の定期使用について聴取する。⑤ 必要に応じて
406 母親の甲状腺機能、甲状腺自己抗体、尿中総ヨウ素測定、甲状腺超音波検査
407 などを考慮する。
408 ・ 児の現病歴の聴取：胎児造影の有無、出産時ヨウ素消毒剤大量暴露の有無を
409 確認する。また、栄養方法を確認し、経母乳的薬剤移行の可能性を検討する。
410 2） 双胎児の取り扱いについて
411 双胎児の場合，NBS で偽陰性となる場合があるので、2 回目のスクリーニン
412 グを行う。なお，双胎児の一方が CH 罹患児である場合、他方は NBS 陰性で
413 あっても、後に TSH が上昇し CH の診断に至る場合があるため、慎重にフォ
414 ローアップする必要がある(81-83)。
415 2. 重症度判定について
416 1） 臨床症状による重症度判定
417 重症度判定のための「臨床症状のチェックリスト」は以下の 12 項目である。
418 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
419 不活発、⑦巨舌、⑧嗄声、⑨四肢冷感、⑩浮腫、⑪小泉門開大、⑫甲状腺
420 腫。「臨床症状のチェックリスト」を 2 項目以上認める場合は重症と判断す
421 る(6,7, 84)。これらの症状の有無に留意して診察するが、初回精査時には認め
422 ないものも多く、臨床症状による重症度判定にこだわらず、TSH、FT4 値を
423 参考に速やかに治療を開始し、上記症状が出現しないように留意すべきであ
424 る。
425 2） FT4 値による重症度判定
426 最近のヨーロッパ小児内分泌学会のガイドラインでは、FT4 による重症度分
427 類を重症 0.4ng/dL 未満、 中等症 0.4 から 0.8 ng/dL 未満、軽症 0.8 から 1.2
428 ng/dL としており(14)、今回のガイドラインではこれを参考にした。しかし
429 FT4 値は測定キットにより異なり、標準化が行われていない。このため、上
430 述の重症度分類はあくまで参考値である。どのキットを用いて FT4 値を測定
431 したのかを把握することが必要である。また、ほとんどの施設で、新生児–乳
432 児での各施設での正常範囲が設定されていない。従って最重症–中等症の FT4
433 値による判断は担当医の経験に基づく判断の方が優先される。
434 3） 血清 Tg 値による重症度判定

血清 Tg 値は甲状腺無形成や Tg 合成異常症では低値となる(12,14) 。甲状腺ホルモン合成障害の一部やヨウ素過剰による甲状腺機能低下症において異常高値となることがある(12,14) 。異所性甲状腺の場合も、比較的高値になる。

4） 甲状腺超音波検査による重症度判定

甲状腺が同定できない場合または甲状腺腫を認めた場合に重症と判断する(詳細については「7.甲状腺の画像診断」を参照されたい)(1,6,7,12–14)。

5） 単純 X 線写真の大腿骨遠位端骨核による重症度判定

両側または片側の大腿骨遠位端骨核の出現がない場合には、診断時の T4 濃度、IQ の結果と相関すると報告され、胎児期の甲状腺ホルモンの不足を示唆する所見である(84-87)。在胎 38 週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出現の遅れは重症と判断できるので、大腿骨遠位端骨核レントゲン写真の撮影を行う。大腿骨遠位端骨核の正常の大きさについては田丸らの報告、諸外国からいくつかの報告がある(85-87)。

4. CH 治療開始基準

【推奨】

4-1. NBS で TSH 高値にて陽性となった児は、小児内分泌科医に相談することが望ましい。1 (エキスパートオピニオン)

4-2. 直ちに治療開始する基準

①チェックリスト≧2 点、または在胎 38 週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出現の遅れ、または超音波検査にて甲状腺が同定できない場合あるいは甲状腺腫を認めた場合は、直ちに治療を開始することを推奨する。1 (●●●)

②①の所見がなくとも血清 TSH ≧ 30 mIU/L または血清 TSH 15～30 mIU/L かつ FT4 低値の場合は直ちに治療することを推奨する(但し、精密検査機関毎の FT4 の正常値は異なることに留意する。解説参照)。1 (●○○)

③原則として精査受診時の血清 TSH と血清 FT4 により治療開始の評価をする。但し甲状腺機能検査が十分に行えないような状況では濾紙血 TSH で評価する。2 (●○○)

4-3. サブクリニカル CH の取り扱い

臨床症状がなく血中甲状腺ホルモンも正常範囲で、血清 TSH 15 mIU/L 未満の場合には、1–2 週間後に甲状腺機能の再評価を行い、生後 3–4 週を過ぎても、TSH が 10mIU/L を超えている場合は治療を考慮する。治療を行った場合でも、3 歳以降に甲状腺ホルモン製剤を中止し、甲状腺機能の再評価を行い、病型診断を含めた正確な診断を行うことを考慮する。 無治療の場合は、慎重に経過を観察する。2 (●○○)

【解説】

1. NBS で TSH 高値にて要精査となった児は、小児内分泌科医に相談することが望ましい
2. 直ちに治療開始する基準

   治療開始基準は「3. 精査対象者における CH の診断と重症度判定」の診察所見と検査内容をもとに、チェックリスト≧2 点、または在胎 38 週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出現の遅れ、または超音波検査にて甲状腺が同定できない場合、甲状腺腫を認めた場合は、血清検査結果を待たずに、直ちに治療を開始することを推奨する。現在は、精査機関のほとんど全てで即日に甲状腺機能検査結果が得られると予想されるため、原則として精査機関受診時の

血清 TSH と血清 FT4 により治療開始について評価する。但し精査機関の長期休暇や災害その他で甲状腺機能検査が十分に行われない場合などは濾紙血 TSH により治療開始を評価する。新美らは、NBS 陽性者の精密検査初診時に、身体所見と甲状腺機能を併せて検討している(84)。その結果では即精密検査例では① 濾紙血 TSH 30 mIU/L 以上、②濾紙血 TSH が 30mIU/L 未満の症例でも、チェックリストスコア 1 点以上、または大腿骨遠位端骨核出現未出現の例、再採血例では再採血の濾紙血 TSH 20 mIU/L 以上、再採血の濾紙血 TSH が 15 mIU/L 以上 20 mIU/L 未満の症例では初回に比べ再採血の TSH が上昇してきている症例については甲状腺機能低下の可能性が高く、直ちに治療を開始すべきとしている。またチェックリストの症状がない場合や大腿骨遠位端骨核出現の遅れがない場合、甲状腺超音波検査を行っていない場合でも、血清検査の結果で血清 TSH ≧ 30 mIU/L または、血清 TSH 15–30 mIU/L かつ FT4 1.2 ng/dL 未満の場合あるいは各精査機関で FT4 が正常児に比較し、低下していると判断した時には、治療することを推奨する (6, 10, 12)。

3. サブクリニカル CH の取り扱い

臨床症状がなくかつ血清 FT4 は正常範囲であるが、血清 TSH が正常値より高く(5 mIU/L 以上)しかし 15 mIU/L 未満の場合の方針については、エビデンスレベルの高い研究はない。生後 3–4 週で TSH が正常化しない場合には治療を行うことが多い (エキスパートオピニオン)。しかし、無治療で甲状腺機能検査を行いつつ、慎重に経過を観察することもある。この場合サブクリニカル CH、一過性高 TSH 血症、あるいは永続的 CH との鑑別が困難である。慎重に経過観察し、生後 6 か月未満で TSH ≧10 mIU/L、生後 12 か月以降で TSH ≧ 5 mIU/L の場合には治療を行うことを考慮する。但し、生後 12 か月で TSH ≧ 5 mIU/L の場合に治療を行うかについては世界的にも結論は得られていない。従って無治療で経過観察する方法もある。エビデンスなどの情報に深く注意する必要がある。治療を開始した場合には、甲状腺ホルモン過剰状態にないことに留意し、もし甲状腺ホルモン過剰状態にあると判断する場合には治療量の減量、または中止を考慮する。また治療を継続している場合でも 3 歳以降一度治療を中止し、甲状腺機能の再評価、あるいは病型診断を行うことを考慮する。

5. CH の治療とモニタリング方法

【推奨】

5-1. 治療は L-T4 を 10–15 μg/kg/日を 1 日 1 回服用、最重症例では 15 μg/kg/日で開始することを推奨する。1 (●●●)

5-2. サブクリニカル CH の場合には 3–5 μg/kg/日の L-T4 の投与量で治療可能である。2 (エキスパートオピニオン)

5-3. L-T4 の内服については、朝、夕あるいは食前、食後の投与が可能であるが、毎日一定の時間に服用することを推奨する。新生児～乳児では薬剤は少量の水または母乳またはミルクに溶いて投与することを推奨する。L-T4 の吸収を阻害するものとして、大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬、イオン交換樹脂、ニューキノロン系抗菌薬があるので、これらを L-T4 と同時に摂取するのは避けることを推奨する。 1 (●○○)

5-4. 血清 TSH 値は年齢別の正常範囲を、血清 FT4 値は、年齢別の正常値の 50%以上から正常上限を目標とすることを推奨する。1 (●●○)

5-5. TSH 値が年齢別の正常範囲内に保たれていれば、FT4 値が年齢別の正常範囲の上限値を超えていても、必ずしも減量の必要性はない。1 (●○○)

5-6. フォロー間隔は、初期投与開始後 1～2 週間後、4 週間後、その後 1 歳までは 1 か月毎、それ以降成人期までは 3–4 か月毎でフォローすることを推奨する。1 (●○○)

【解説】

治療は、レボチロキシンナトリウム(L-T4、チラーヂン S®など)で 10–15 μg/kg/日から開始、最重症例では 15 μg/kg/日で治療を開始する(6, 10, 12–14, 88)。しかしサブクリニカル CH の場合には、3–5μg/kg/日で治療することが可能である。サブクリニカル CH の場合に 10 μg/kg/日で投与することにより、甲状腺機能亢進状態に陥ることをしばしば経験するからである(エキスパートオピニオン)。欧州小児内分泌学会などから発表された最新の 2020 年コンセンサスガイドラインでは、FT4 値<0.4 ng/dL の重症例では L-T4 10–15 μg/kg/日、FT4 値>0.8 ng/dL 以上の中等症では 10 μg/kg/日、FT4 値が正常範囲内の場合では、5–10 μg/kg/日が推奨されている(14)。

いずれの量においても、甲状腺機能検査、臨床症状に留意し、過少および過剰投与にならないようにすることが大切である。但し重症例であっても、DUOX2

異常症や正所性の場合には 15 μg/kg/日で投与した場合に過剰投与に陥ることがあるため、10 μg/kg/日の投与で十分とされている(エキスパートオピニオン)。重症例の 10–15 μg/kg/日の投与によって、多くの場合には FT4, T4 は 3 日以内に、TSH は 2–4 週で正常化する(53, 88)。早期の甲状腺ホルモンの正常化はその後の知能予後に非常に重要である(5, 51–53, 88–90)。

初期の L-T4 投与量を <8.8、8.8–10、>10 μg/kg/日で分けたメタアナリシスでは、L-T4 >10 μg/kg/日で最も IQ が高く、早期の高用量の L-T4 治療は必要だと報告されている(91)。

一方、高用量で L-T4 治療を開始した場合、具体的には 12.5 μg/kg/日以上では、L-T4 量を減量する割合が有意に多くなるという報告(92)がある。以上より、従来のガイドライン通り、適切な精神運動発達には L-T4 高用量(10–15μg/kg/日)で治療開始することは重要だが、その後のモニタリングには特に注意が必要と考えられる。

モニタリングについては、血清 TSH 値の目標は年齢別の正常範囲を目標とすることを推奨する。血清 FT4 または T4 値は、年齢別の正常値の 50%以上から正常上限を目標とすることを推奨する。

原発性 CH のモニタリングにおいて、TSH 値と FT4 値どちらを最も重要視すべきか、明確なデータはない。重症 CH の LT4 治療において、TSH 値を年齢別の正常範囲を目標にすると、FT3 は正常だが FT4 が年齢別の正常範囲を超えることがある。2 歳までに L-T4 過剰投与による FT4 高値を認めた場合、11 歳時の IQ が有意に低下しているという報告(93)や、生後 1–3 か月の間に FT4 高値を認めた場合、注意欠如・多動症が増加するなどの報告(94)もあり、特に 2 歳までの FT4 高値の影響については留意すべきである。

一方、L-T4 高用量(13.5 μg/kg/日)で治療を行った 76 名の CH と 40 名の同胞を対象に IQ などを比較検討した結果、2 歳までの FT4 値が半数以上高値であったにも関わらず、15 歳以上における IQ は同胞と差がなく、また FT4 高値の頻度あるいは期間と IQ にも相関がなかったとする報告がある(91)。従って、TSH 値が年齢別の正常範囲内に保たれていれば、FT4 値が年齢別の正常範囲の上限値を超えていても、必ずしも減量の必要性はないことを推奨する。但し、TSH が抑制されている場合や頻脈や多汗など甲状腺中毒症状があると判断された場合には、適切に減量を行うことを推奨する。

治療開始後の適正維持量は、投与量を変更しない場合には年齢が進むと、体重あたりでは漸減することになる。病型別に L-T4 投与量を検討した報告では、就学前は 3–4 μg/kg/日、就学後は 2–3 μg/kg/日で正常甲状腺機能を保っていた。また正所性の CH では、異所性や無形成の CH に比して L-T4 量は少なかったと報告されている(95)。

モニタリングの間隔であるが、わが国では投与開始後 1 週間後、2 週間後、4 週間後に、甲状腺機能を評価することが多い。その後 1 歳までには 1 か月毎、1 歳以降~思春期ごろまでは 3–4 か月毎でフォローする(6, 13)。生後半年から 1 歳までに 1 か月に 1 回モニタリングをしたところ、35%の患者で血清 TSH 値、FT4 値が CH 治療の目標範囲に到達できなかったため、1 歳まではより頻回にフォローし、投与量を調節する必要があるとの報告(96)や重度の CH では 1 歳までに L-T4 量の調節を頻繁にすべきだが、個別化することは難しいとの報告(97)がある。また L-T4 投与量を変更した場合には 1 か月後、甲状腺ホルモン検査値の異常がある場合や服薬アドヒアランス不良が疑われる場合にも 1 か月毎のように間隔を狭めた経過観察が望まれる(6, 10, 12,13)。日本では成人期では 6 か月から 1 年毎に経過観察が行われていることが多く、この間隔での受診が妥当と思われる(98)。

日本では L-T4 は散剤(チラーヂン S®散)が利用できる。しかし錠剤のみ利用可能な場合には、錠剤をそのまま服用できる年齢になるまでは、粉砕して投与することが可能である。L-T4 の錠剤にはチラーヂン S®(あすか製薬)は 12.5 μg、25 μg、50 μg、75 μg、100 μg と 5 規格あり、微調節が可能である。但し、12.5 μg と 75 μg 錠には割線がなく錠剤を分割することはできない。またレボチロキシン Na®(サンド株式会社)も 25 μg と 50 μg の 2 規格があり、使用できる。

新生児–乳児では薬剤は少量の水、水が難しい場合には母乳またはミルクに溶いて投与することも可能である。L-T4 の吸収を阻害するものとして、大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬、イオン交換樹脂、ニューキノロン系抗菌薬がある(10, 99)。アメリカの小児内分泌学会薬事員会は新生児期から乳児期には空腹時の投与は難しい場合、薬剤内服のアドヒアランスを上げるためにも哺乳後の服用でも支障はないとしている(100)。服用時間が一定であれば、甲状腺ホルモン検査によって、投与量を調節できるとしている(100)。またそれ以降の年齢においても、空腹時の服用の規定がアドヒアランス不良につながるという研

608 究はないが、患者の負担になる可能性があるので、食後であっても、一定の時
609 間に服用することを推奨している(100)。成人の臨床研究では眠前投与が有効で
610 あるという報告も存在するが(101)、小児ではそのような臨床研究はない。小児
611 期に L-T4 の投与を 2 日に 1 回(２倍量)の投与と連日投与に分け、甲状腺機能の
612 検討したところ、両者に差がないとの報告もある(102)。ヨーロッパ小児内分泌
613 学会のコンセンサスガイドラインでも一定の時間に服用することが推奨されて
614 いる(12, 14)。従って今回のガイドラインでも L-T4 の服用は新生児、乳幼児で
615 は必ずしも空腹時にこだわる必要はなく、その後の年長児、成人においても患
616 者負担を考慮し、服用方法は同様としたが、一定の時間にしっかり服用するこ
617 とを推奨した。
618

6 CH に合併する可能性のある他の奇形や症候群の検討について

【推奨】

6-1. CH の患者の診療においては、先天性心疾患や精神運動発達遅延を合併する症候群などの有無について十分に診療することを推奨する。1 (●●○)

【解説】

CH 患者では先天性の奇形、特に先天性心疾患、その中でも心房中隔欠損の合併や他の精神運動発達の遅れを示す疾患の合併率が高いことが報告されている(103, 104)。日本からの報告でも、原発性 CH の 14.6%に先天性心疾患、神経系、筋肉系の先天奇形を伴っていた(105)。さらにこの研究では女児に先天性心疾患、神経系、筋肉系の奇形を伴うことが多く、男児には、消化器系、泌尿器系の先天奇形が有意に多いことが報告されている。従って、原発性 CH の場合にはこのような先天奇形に伴う症状、徴候の有無を確認する。

ダウン症候群は新生児期より、軽度の TSH の上昇を示すことがしばしば経験される(106, 107)。この高 TSH 血症は、NBS で必ずしも同定できない。ダウン症候群の甲状腺関連ホルモン値で特徴的なのは、FT4 値と乖離した TSH 値の高さである。甲状腺ホルモン分泌を促す TSH は視床下部–下垂体–甲状腺軸の制御を受けているが、ダウン症候群ではその調整がうまく行われていない可能性が示唆されている(108)。ダウン症候群に合併した多くのサブクリニカル CH は自然寛解するが、一部顕性化するものもある。従って、ダウン症候群で高 TSH 血症を示した場合、真の CH であるか慎重に診断する必要がある(109)。ダウン症候群における CH の有病率は一般集団の有病率よりも 28–40 倍高いと推定されている(110, 111)。また CH 症例の多くが甲状腺低形成によるものであり、異所性や片葉形成不全、甲状腺腫大性の症例は少ない(110, 111)。

ペンドレッド症候群、偽性副甲状腺機能低下症の一部が新生児期に軽度または中等度の TSH 上昇を示すことがあり、NBS によって発見される可能性がある(112, 113)。また、アラジール症候群、ウィリアムズ症候群、22q11.2 欠失症候群、プラダー・ウィリ症候群(中枢性甲状腺機能低下症の方が多い)、ヤング・シンプソン症候群でも原発性 CH がみられる場合がある(114-117)。甲状腺以外の合併症を伴う遺伝子異常については、(10-CH の遺伝カウンセリング、遺伝子診断について)の項も参照。

650　＊注釈：奇形という用語は不適切であり、現在、日本医学会において置き換え
651　が検討されている。「先天性心奇形」は「先天性心疾患」と置き換えることが
652　小児循環器学会からは提唱されており、今回の改訂版から変更している。
653

7. 甲状腺の画像診断について

【推奨】

7-1. CH の原因を検索するため、画像検査を行うことを推奨する。1 (●●●)

7-2. 初回精密検査時に甲状腺超音波検査を可能な限り行うことを推奨する。1 (●●●)

7-3. 甲状腺シンチグラフィー検査は実施可能な施設が限られるため、治療が優先される新生児期には必須ではない。病型診断時点では L-T4 を休薬し、甲状腺シンチグラフィーを行うことを推奨する。2 (●○○)

【解説】

CH の原因の検索を目的とした画像検査として、甲状腺超音波検査、甲状腺シンチグラフィーは有用である。新生児期に施行する検査として超音波検査が有用である。甲状腺は表在臓器であるため、周波数は 10 MHz 以上の高周波の探触子を用いることが望ましい。これにより、形成異常と合成障害を鑑別できることがある。初回精密検査時に可能な限り行う (1, 6, 10, 12–14, 118)。しかし超音波検査を直ちに行えない施設もある。このような場合、画像検査の実施のために治療を遅らせるべきではない(6)。NBS 結果、臨床症状、精査時の内分泌検査などにより速やかに治療の開始を判断する(6, 13)。

超音波検査は Ohnishi らの検討では正所性に存在するか、欠損しているかについては信頼性が高いと報告している(118)。23 名の正所性に甲状腺が確認できなかった症例について、甲状腺シンチグラフィーで診断を確認し、無形成が 6 名、異所性が 16 名、当初異所性と診断された例の 1 例でシンチ所見は正常であった。さらにカラードプラ検査により、90%の異所性が診断できると報告している(119)。しかし超音波検査による異所性の診断については、文献によって、その特異度は異なり、0–21%である(120–122)。超音波検査では、異所性の診断が難しいこともありえる。濾胞傍細胞となる後鰓体の残余物が、低形成で高輝度の組織や嚢胞として描出され、正所性甲状腺と誤認されることもあるためである (123–125)。また、超音波検査では甲状腺小葉の全横径(Th)と気管の幅(Tr)の比(Th/Tr 比または Yasumoto 比)が 1.7 以下である場合は形成異常が疑われる(126–128)。

甲状腺シンチグラフィー検査は、形成異常(異所性、低形成、無形成)の確定診断のために信頼性が高い検査であり、^{99m}Tc と ^{123}I が用いられる(129–

131)。^{123}I は検査前 1–2 週間のヨウ素制限が必要であるが、形成異常、ヨウ素取り込み障害，有機化障害を評価できる。^{99m}Tc は、検査前のヨウ素制限は不要であるが、形成異常の評価のみ可能である(128)。ホルモン合成障害では甲状腺シンチグラフィー検査により、アイソトープの取り込みは正常あるいは亢進し、甲状腺が腫大している。このような場合にはパークロレイト放出試験により、有機化障害の有無を判定する。有機化障害は甲状腺シンチグラフィーとパークロレイト放出試験により診断可能である。但し、甲状腺ホルモン合成障害の一つであるヨウ素シンポーター異常の場合は取り込みが認められない。甲状腺シンチグラフィー検査で甲状腺に集積が認められない場合には、無形成であるかについて、超音波検査によっても確かめる必要がある。取り込みの欠損は TSHβ 遺伝子異常、TSH 受容体不活性化変異、ヨウ素シンポーター異常によっても起こることがあるためである(131, 132)。 甲状腺シンチグラフィー検査の実施やその時期については、形成異常が確実に診断される点や正所性で取り込み正常な場合一過性 CH が示唆される利点があり、欧米のガイドラインでは新生児期に治療前に行うことが薦められている(10, 12)。しかし日本では一般に新生児期の CH の診断にシンチグラフィー検査は行われていない。1998 年のわが国での先天性甲状腺機能低下症の NBS のガイドラインでは、3 歳以降に病型診断としてシンチグラフィー検査を行うことされていた(6)。従ってこの方針を踏襲した。

8. 一過性または永続性 CH の鑑別も含めた甲状腺機能の再評価、病型診断について

【推奨】

8-1. L-T4 を中止しての甲状腺機能の再評価や病型診断は 3 歳以降に行うことを推奨する。但し、甲状腺機能が安定しており、下記の月齢と L-T4 治療量を満たす児は一過性の可能性が高いので早期治療中止を考慮してもよい。1 (●●●)

月齢	L-T4 治療量
12	< 1.7 μg/kg/日
24	< 1.45 μg/kg/日
36	< 1.25 μg/kg/日

8-2. CH の原因が確定されずに L-T4 治療が継続されている児や低出生体重児で L-T4 治療を開始している児では、病型診断を含めた再評価を行うことを推奨する。 1 (●●○)

8-3. 甲状腺ホルモン合成障害、あるいは無形成、低形成の原因が遺伝子検査で判明してない場合には病型診断を行うことを考慮する。2 (●○○)

8-4. 3 歳以降に L-T4 治療量が増量されない児は、一過性 CH の可能性が高い。2 (●○○)

【解説】

CH の明確な原因が同定されていない場合には、特に超音波検査で正所性と診断されている児については、一過性または永続性 CH の鑑別を含めた L-T4 を中止しての再評価または病型診断が必要である(6, 10, 12–14)。新生児期に正所性と診断され、L-T4 治療が行われている児の 12–54%は一過性とする報告がある(133, 134)。また低出生体重児で CH の診断で L-T4 治療を受けている場合にも一過性 CH の可能性があり、再評価や病型診断を行うことを考慮する。再評価や病型診断の時期であるが、もし行う時には、神経細胞の発達が完了する 3 歳以降に行うことを推奨する(135)。但し、甲状腺機能が安定しており、表に示す月齢時の L-T4 治療量よりも児の治療量が下回っている場合は、一過性 CH の可能性が高い。そのため十分なインフォームドコンセント後に、3 歳以前に早期治療中止を考慮してもよい。なお本表はガイドライン改訂時に 3 歳以下での L-T4 治療量による早期治療中止を検討した複数の論文を参照し(133, 136–145)、偽陰性を少なくするために最も低用量の治療量を示した論文を

抽出し、作成した。また 3 歳–5 歳 3 か月の間に L-T4 治療量が増量されない児は、一過性 CH の可能性が高いことが報告されている(146)。

新生児期に超音波検査で、無形成、低形成、異所性と診断が確定している場合にも、再度の超音波検査で画像を検討する。前述したように超音波検査による異所性の診断には熟練を要するので、異所性の正確な診断には甲状腺シンチグラフィー検査を行うことを考慮する。3 歳以前に、新生児期の甲状腺腫、家族歴などから甲状腺ホルモン合成障害、あるいは何らかの他の特徴的症状より特定の遺伝子異常による CH が疑われ、遺伝子診断により確定されている場合には、必ずしも再評価や病型診断は必要ないと思われるが、個々の児で判断することが望ましい。なお、DUOX2 遺伝子異常症の場合は甲状腺機能が正常化する場合もあるため、再評価は必要である。

病型診断を施行する場合の方法は、3 歳以上の時点で L-T4 を 1/4 量のリオチロニンナトリウム(分 3)に切り替えて、4 週間投与し 7–10 日の休薬の後に ^{123}I 甲状腺摂取率、唾液/血液ヨウ素比、パークロレイト放出試験、シンチグラフィー、甲状腺超音波検査、および血清 TSH, FT4, FT3, サイログロブリン(Tg)の測定を推奨する。無形成、低形成、異所性、甲状腺ホルモン有機化障害、ヨウ素濃縮障害の確定診断を得ることができる。病型診断を行わずに再評価のみを行う場合には、病型診断と同様の休薬後に甲状腺超音波検査、および血清 TSH, FT4, FT3, Tg の測定を推奨する。TRH 負荷試験は、原発性 CH では病型診断時および再評価時とも参考検査とする(エキスパートオピニオン)。

再評価あるいは病型診断時点で、正常であった場合には一過性 CH となるが、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 血症と診断された児でも、後年に TSH が再上昇を認め、機能低下になることがあるので、経過を追う必要がある(6)。思春期や妊娠時などでは甲状腺ホルモンの需要が高まるため、それらの時期に甲状腺機能低下が顕性化する可能性がある(147)。このため可能であれば思春期まで経過観察することが望ましい。また女児に対しては経過観察終了時に、妊婦健診の際に 1 回は甲状腺機能を確認するよう説明することが望ましい。

3 歳–5 歳 3 か月の間に L-T4 治療量の増量が必要ない児では、感度 85%および特異度 100%で一過性 CH の可能性が高い。そのため対象となる児には病型診断は行わず、再評価の検査のみとしてよい。

9. 長期予後について

9-1. 精神運動について

【推奨】

9-1-1.精神発達の遅れを示す場合には、知能評価を行うことを推奨する。軽度の発達障害、学習障害などの有無についても慎重に経過観察することを推奨する。1 (●●●)

9-1-2.発達障害、学習障害などが存在する場合には適切な対応、介入が受けられるように調整することを推奨する。1 (●○○)

【解説】

NBS の黎明期は、L-T4 の初期投与の推奨量が 5–8 μg/kg/日で、かつ治療開始時期が生後 4-5 週まで遅れることも多かった。そのため、その時期に治療された CH 患者の予後調査では、IQ が対照に比して 6–20 ポイント低く、特に初診時に血中 T4＜5 μg/dL であるような重症児の予後が特に不良であった。わが国でも、1 回目の全国調査では、平均 IQ は 97.5±14.8 (n=81)であり(51)、2 回目の全国調査では、平均 99.9±13.7(n=151)であった(52)。

近年では、10–15 μg/kg/日の初期投与量で治療され、かつ生後 2 週以内に治療が行われるようになり、CH 患児の知能予後は着実に改善してきている(53)。わが国では、2003 年度に、最新の CH 患児の全国追跡調査成績が報告されている(5)。1994–1999 年に発見された患児が対象で、初診時日齢は平均 17.3 日(直接精査例に限定)、重症例の半数以上で 10 μg/kg/日以上の初期投与量が使用されていた。1–5 歳各年齢の DQ/IQ は 104.1–107.3 と良好であった。以上のように、CH による重篤な知的障害はほぼ認めなくなったが、子宮内で重度の甲腺機能低下状態にあった児では、軽度の IQ 低下を呈する可能性が残っている。

また、重症な CH 患者では軽度な知能、行動、注意欠陥の問題が青年期、成人期にも存在すると報告されている(5,53)。さらに重症例では認知能、学校での成績が L-T4 開始時期、治療量と関連するとの報告もある(148–151)。注意欠陥の問題は、初期投与量が増加したことにより一時的に甲状腺ホルモン過剰状態となり中枢神経系への悪影響を及ぼすのではないかとする意見もあるが(152)、結論は得られていない。日本では朝倉らが 4–15 歳の永続的 CH 患者 47 人、病型診断によって一過性 CH と診断した 16 例の情緒、行動について検

討しているが、その結果では健常対照と差はなかった(153)。2018 年に報告されたメタアナリシスでは、CH 重症度別の IQ と L-T4 初期投与量を検討している(91)。初期投与量 10 μg/kg/日未満の場合、最重症 CH は中等症・重症 CH と比較して、IQ の有意な低下(8 μg/kg/日未満：-6.03 95%信頼区間[-9.10, -2.96]、8–10 μg/kg/日：-9.2 95%信頼区間[-15.07, -3.33])がみられた。一方、10 μg/kg/日以上では、IQ、QOL の低下はみられなかった。最重症 CH では、初期からの高用量による L-T4 補充が必要である。

9-2. 成人身長、肥満、思春期、妊娠合併症、妊孕性について

【推奨】

9-2-1. 適切な治療、服薬の良好なアドヒアランスにより、良好な成人身長を獲得できる情報を提供することを推奨する。1 (●●●)

9-2-2. 適切な治療、服薬の良好なアドヒアランスにより、良好な思春期、妊孕性が獲得できる情報を提供することを推奨する。1 (●●●)

【解説】

NBS で発見された CH 患者の成人身長について、わが国も含めて世界各地からの報告がある(154–157)。Adachi らの CH 患者の解析では、思春期開始年齢や、成長率のピーク値、およびピーク成長率を示す年齢などで表現される思春期の成長パターンについても、一般人の基準値と差がなく、成人身長と甲状腺機能低下の重症度や治療開始日齢との間には、有意な相関関係は認められなかった(155)。さらに Sato らは 2002 年に小児慢性事業に登録されている 2,341 人の CH 患者 (男子 1,030 人,女子 1,311 人)について、身長、体重を解析し、低身長、肥満はなく、正常な成長、体格であったとしている(156)。一方、2015 年のイタリアからの報告では、1980–2000 年に出生した 215 名の CH で成人身長、二次性徴の時期に差はなく、肥満についても差がなかったが、過体重の頻度が CH で多い結果であった(158)。また、不十分な L-T4 補充が肥満の原因となる可能性も報告されている(159)。台湾からの CH 90 名の検討では、過体重または肥満児が 6–7 歳の時点で 32.2%おり、一般集団の 21.4%よりも多く、肥満を呈した CH は非肥満 CH に比べ Adiposity rebound が有意に早く、Adiposity rebound 時の BMI が有意に高く、治療後の T4 が有意に低値であった(159)。不十分な L-T4 補充による肥満については、さらに検討が必要である。

妊娠合併症、妊孕性については、フランスから報告されている。CH女性の初回妊娠例では、妊娠高血圧、緊急帝王切開、誘発分娩、早産の頻度が対象より有意に高く、第二および第三妊娠期においての出血のリスクが高かったが、CH の病型や重症度とは関連がなかった(160)。妊娠初期から中期にかけて、慎重に甲状腺機能のモニタリングをすることで妊娠合併症を防ぐ効果が期待され、今回の報告では早産が改善することが示された。(160)。なお、妊娠判明後は、LT4 量を 20–30%増量することが推奨されている(161)。女性の重症 CH では、妊孕性が正常女性に比較し低い結果(162)が示されているが、2012 年以降の報告はなく、今後の検討課題である。

9-3. QOL、その他について

【推奨】

9-3-1. 成人 CH 患者の QOL は一般人口と比較して差がないとの情報を提供することを推奨する。1 (●●○)

【解説】

成人した日本人 CH 患者の QOL を検討した報告によると、NBS で発見され十分に治療された患者は、問題なく社会生活を送っている(163)。一方, オランダにおける NBS 開始後の 1981–1982 年の出生患者への QOL の調査では、やや QOL が低下していた(164)。また重症度が高いほど、その傾向が強いとしている。フランスからの NBS 開始後の患者の QOL の検討結果では、CH 患者では QOL がごく軽度低下していた(165)。これらはいずれも NBS 黎明期の調査であり、L-T4 の投与量が少ない点、治療開始時期が遅いという点、全ての患者が適切に治療されていなかった点などが、QOL を低下させた可能性も否定できない。今後 NBS 黎明期以降の高用量の L-T4、早期治療による QOL の違いについては、わが国でも再度の検討が必要である。

CH の死亡率について，2013 年にフランスからの報告がある。1978–1988 年に出生し、NBS で発見された CH 1202 名の平均 24.7 歳時調査で、全体の標準化死亡比は 1.24 であったが、健常人と比べて有意な差ではなかった(166)。

NBS で発見され治療が開始された CH 患者の難聴合併率について報告がある。イタリアの重症 CH32 名を対象とした研究では、平均 15.4 歳時の検査

で、軽度またはサブクリニカルな感音性難聴を 25%に認め、特に甲状腺無形成あるいは大腿骨遠位端骨核が未出現である重症 CH では難聴の頻度が高かった(167)。フランスからの CH 1,158 名を対象とした報告では、平均 7.0 歳(3.4–19.0 歳)時の検査で 107 名に聴力障害がみられ、対照群の 3 倍の頻度であり、CH の重症度と関連していた(168)。重症 CH では定期的な聴力検査が推奨される。

2018 年のアメリカの後ろ向きコホートでは、CH がコントロールに対して炎症性腸疾患を合併する割合が 73% 高いと報告された (169)。CH 患者 42,922 名中 0.52%に対して、コントロールは 0.30%であった。クローン病よりも潰瘍性大腸炎や、その他の炎症性腸疾患で有意に高かった。永続性よりも一過性の先天性甲状腺機能低下症、特に DUOX2 遺伝子変異を持つものに多かった。日本からの報告はないが、本報告の平均年齢は 39.1(±25.5)歳であるため、長期の経過をみていく必要がある。

10. CH の遺伝カウンセリング、遺伝子診断について

【推奨】

10-1. 形成異常(異所性、低形成、無形成)あるいはホルモン合成障害であるかについて説明することを考慮する。2(●○○)

10-2. CH の遺伝カウンセリングでは、日本人 CH において責任遺伝子が同定される頻度は約 20%程度であることを説明する。 2 (●●○)

10-3. 形成異常の遺伝カウンセリングでは、多くが孤発性なので、再発の危険性は低いとする情報を提供することを考慮する。 2 (●●○)

10-4. ホルモン合成障害の遺伝カウンセリングでは、約 50%は常染色体劣性遺伝の遺伝子異常によって発症し、この場合最大 25%の次子罹患可能性があることを説明することを考慮する。2 (●●○)

【解説】

甲状腺形成異常の多くは弧発性であり、フランスの疫学研究で、甲状腺形成異常のうち、家族歴を有する患者は 2%に過ぎないという報告があるが(170)、わが国での家族歴の頻度は不明である (171, 172)。しかし、いくつかのデータは未知の遺伝学的要因が存在することを示している。すなわち家族性が孤発性より 15 倍以上の頻度で起こる点(173)、甲状腺形成異常患者の甲状腺機能が正常な第 1 親等に微細な甲状腺の形態異常と甲状腺以外の奇形を伴うことが多い点などである(174)。

表 2 に CH の原因となる遺伝子、遺伝子異常による特徴的所見をまとめた。さまざまな症状を合併する症候性あるいは合併しない甲状腺形成異常と TSH 抵抗性は、NKX2-1、FOXE1、PAX8、NKX2-5、JAG1、CDCA8、TUBB1、TSHR、GNAS 遺伝子変異によって発症する(172, 175–178)。ホルモン合成障害は SLC5A5/NIS、SLC26A4/PDS、SLC26A7、TG、TPO、DUOX2、DUOX2A、IYD/DEHAL1 遺伝子変異によって発症する (179–182)。DUOX2 遺伝子あるいは DUOX2A 遺伝子では両アレル性の変異が、必ずしも永続性甲状腺機能低下症をきたすとは限らず、新生児期の一過性甲状腺機能低下症の原因にもなりうることが報告されている (18, 19, 36)。ペンドレッド症候群は難聴を伴い(112) 、NKX2-1 遺伝子異常では、呼吸器障害(新生児呼吸窮迫症候群や反復する下気道感染)や神経症状(舞踏様アテトーゼ、精神発達遅滞)を伴うことが特徴とされている(175)。PAX8 遺伝子異常では、稀に腎尿路系奇形を合併する

ことがある(183)。JAG1 遺伝子は Notch シグナル異常症をきたす Alagille 症候群の責任遺伝子として知られているが、Alagille 症候群の典型的臨床像を伴わない CH のスクリーニング検査の結果、100 名中 4 名においてヘテロ接合性変異が同定された(176)。SLC26A7 遺伝子は SLC26A4 遺伝子と同様に甲状腺濾胞細胞から濾胞内にヨウ素を輸送するヨウ素トランスポーターとして特定され、SLC26A7 遺伝子異常では、トランスポーターが障害されることにより、有機化障害をきたし甲状腺機能低下症を呈することが報告された(180–182)。TPO または TG 変異の場合、稀な症例報告のみであるが、成人期に甲状腺腫からの癌の発生がある (184, 185)。GNAS 変異が存在する場合は PTH 抵抗性など他の内分泌機能などにも注意を払う。

日本人 CH に対する網羅的遺伝子解析では遺伝子異常を同定する頻度は約 20%と報告されている(186–189)。その中でも、DUOX2 遺伝子異常が多いことが報告されており(186–190)、合成障害の 20%前後に変異が同定される。一方、形成異常における遺伝子異常を同定する頻度は 5–10%程度と合成障害に比べ稀であり、体細胞変異やエピジェネティックの関与も想定されているが、現在までの報告では関与を証明するものはなく(191)、形成異常の成因についてはさらに検討が必要である。最近の研究では、1 人の患者において、複数の責任遺伝子に変異が生じること(oligogenecity)により、疾患が発症するという概念が提唱され、近年、CH 患者においても、oligogenecity が発症に関与していることを示唆する報告(例．DUOX2 遺伝子と DUOXA2 遺伝子など)が複数みられる(188, 192)。現在では形成異常で特定の徴候を認める場合、または合成障害を強く疑わせる所見がある場合には遺伝子診断も考慮してもよいが、遺伝子検査は 2021 年 4 月時点では保険収載されておらず、研究レベルでのみ可能である。

文献

1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010 Jun 10;5:17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17.

2. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. 2011; 96:374-9.

3. 中島博徳、佐藤浩一、猪股弘明 他 26名：マス・スクリーニングで発見された先天性甲状機能低下症患児における精神神経学的予後全国調査成績. 日本小児科学会雑誌1989;93;2011-16.

4. Niimi H. Neonatal screening for congenital hypothyrodism and hyperthyrotropinemia without hypothyroxinemia. Clin Pedair Endocrinol 1994; 3:73-77

5. 猪股弘明、青木菊麿. クレチン症マス・スクリーニングの全国追跡（1994～1999年度）日本マス・スクリーニング学会誌 2003;13：27-32

6. 先天性甲状腺機能低下症のマス・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1998;102；817-18.

7. Inomata H, Matsuura N, Tachibana K, Kusuda S, Fukushi M, Umehashi H, Suwa S, Niimi H, Fujieda K. (Working Group on Congenital Hypothyroidism of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology and the Japanese Society for Mass-screening). Guideline for Neonatal Mass-screening for Congenital Hypothyroidism. Clin Pediatr Endocrinol 1999;8:51-55.

8. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. J Pediatr. 2010;157:153-7

9. Nagasaki K, Asami T, Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M. A study of the etiology of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19. Thyroid 2011;21:361-5.

10. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and

959 Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health
960 Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB,
961 Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for
962 congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290-303.

963 11. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric
964 Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary
965 congenital hypothyroidism. Horm Res. 1999;52:49-52.

966 12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M,
967 Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital
968 Hypothyroidism Consensus Conference Group. European society for paediatric
969 endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of
970 congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:363-84.

971 13. Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology;
972 Japanese Society for Mass Screening, Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi
973 M, Ishii T, Onigata K, Kusuda S, Harada S, Horikawa R, Minagawa M, Mizuno H,
974 Yamakami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for Mass Screening of Congenital
975 Hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2015;24:107-33.

976 14. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A,
977 Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P,
978 Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak
979 M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An
980 ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society
981 for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid.
982 2021;31:387-419.

983 15. Köhler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital
984 hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical
985 development at the ages of 6-14 years. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1563-67.

986 16. 原田正平、市原侃、藤枝憲二、他：クレチン症マス・スクリーニングで発
987 見された新生児一過性甲状腺機能異常症の病因．日本小児科学会雑誌
988 1995;99:1079-85.

17. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87:3209-14.

18. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ,Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. N Engl J Med 2002,347:95-102.

19. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, Mimura Y, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4261-7.

20. Satoh M, Aso K, Ogikubo S, Ogasawara A, Saji T. Genetic analysis in children with transient thyroid dysfunction or subclinical hypothyroidism detected on neonatal screening. Clin Pediatr Endocrinol. 2009 ;18:95-100.

21. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, Phillip M, Lebenthal Y. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4428-4436

22. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey C, Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid Gland: A regional cohort study. Thyroid. 2018;28:959-967.

23. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, Yuri K, Nakanishi M, Yokota Y, Kazahari K, Oguchi H. The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. Pediatr Res 1997;42:214-8.

24. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H, Wataya K. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. N Engl J Med 1980;303:738-41.

25. 長崎啓祐、浅見直、野村道代、帆苅恵、小田辺なお子. 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング陽性者における母体の阻害型TSH受容体抗体の関与の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 2011;21: 227-31.

26. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoer D, Fisher DA, Walfish PG, Ermans AM: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr 1984;105:462-9.

27. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. Acta Paediatr 2012;101:e179-82.

28. 原田正平、市原侃、藤枝憲二. マス・スクリーニングで発見された未熟児の甲状腺機能異常症. 日本小児科学会雑誌 1994;98:2000-7.

29. 原田正平、市原侃、松浦信夫、藤枝憲二、福士勝、菊池由生子. クレチン症マススクリーンニング精密検査時の尿中ヨウ化物イオン濃度測定の有用性. 日本小児科学会雑誌 1998;99:1924-31

30. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishnuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. Thyroid 2004;14:1077-83.

31. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. l. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75:738-44.

32. 日本甲状腺学会編. FCQ1 妊娠初期における薬物療法は、第一選択薬として何が推奨されるか？ バセドウ病治療ガイドライン2019. 南江堂 2019、pp2-6.

33. 日本甲状腺学会編. BCQ37 妊娠中のバセドウ病の治療方針と管理方法は？ バセドウ病治療ガイドライン2019. 南江堂 2019、pp161-3.

34. Kaneshige T, Arata N, Harada S, Ohashi T, Sato S, Umehara N, Saito T, Saito H, Murashima A, Sago H. Changes in serum iodine concentration, urinary iodine excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium (lipiodol). J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:E469-72

35. 小田洋一郎、真船亮、柴村美帆、笹野明子、堀江豪、小島あきら、佐藤研、森史子、大野田晋、 中島祐子、 三沢昭彦、高山慶一郎、篠塚正一. 子宮卵管造影後妊娠から出生した新生児における甲状腺機能の検討. 日本内分泌学会雑誌2012;88(suppl): 28-30

36. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, Onigata K, Fugazzola L, Refetoff S, Persani L, et al: Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:605-10.

37. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L, Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:473-7.

38. Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, Nafarabadi M. Effects of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. Int J Vitam Nutr Res 2001;71:70-73.

39. 原田正平、松浦信夫、藤枝憲二、大柳 和彦、奥野晃正、市原 侃、福士勝、菊池由生子. 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 1991;39:1063-8

40. Harada S, Ichihara N, Arai J. Later manifestation of congenital hypothyroidism predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. Screening 1995;3:181-92

41. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000;136:53-6.

42. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008 ;93:2679-85.

43. 原田 正平、松浦 信夫. 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 2000;10:43-50

44. 原田正平、松浦信夫、柴山啓子. 軽症クレチン症に関するコンセンサスガイドラインの作成 平成15年度厚生労働省科学研究 （難治性疾患克服事業）マス・スクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究報告書 pp43-47, 2004

45. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. Arch Dis Child. 2011;96:121-2.

46. 西山宗六、諸園なきさ、菱沼昭、田尻淳一、木脇弘二、中村公俊、中村俊郎. 小児期軽症クレチン症の成因に関与する尿中ヨードの検討. 日本小児科学会雑誌 2000;110; 912-8.

47. 薮内百治、野瀬宰、三木和典、宮井潔、畑直成 乳児一過性高TSH血症の長期予後。厚生省心身障害研究。マススクリーニングに関する研究。昭和60年度研究報告書 pp.147-149.

48. Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan. Pediatr Endocr Rev 2012;10:79-88.

49. 中島博徳、牧野定夫. 本邦におけるクレチン症の実態調査成績（マス・スクリーニング以前）. 小児科 1980; 21:65-71.

50. 福士勝. クレチン症スクリーニング検査の現状. 平成15年度マス・スクリーニング学会技術部会

51. 猪股弘明、中島博徳、佐藤浩一. マス・クリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患児における精神神経学的予後全国調査成績：WISC・R1989年度尺度修正版による知能指数. 日本小児科学会雑誌1991;95:2336-9.

52. 猪股弘明、中島博徳、佐藤浩一、大西尚志、新美仁男. 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知能予後：第2回全国調査成績および通算成績 日本小児科学会雑誌1994;98:33-38.

53. 猪股弘明、黒田泰弘. 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知能予後：第3回全国調査成績（中間成績）厚生科学研究（こども家庭総合事業. 平成12年度研究報告書）pp487-9, 2001

54. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view

of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28:175-87.

55. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D, Roussey M. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. Ann Epidemiol. 2016;26:100-105.e4.

56. 田島 敏広. 先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニング. 日本小児科学会雑誌. 2019;123:14-22.

57. 猪股 弘明、原田 正平、田島 敏広、小川 英伸、西 美和、木下 英一、藤枝 憲二、西山 宗六、溝田 美智子、小児内分泌学会新生児マススクリーニング委員会. 新生児マススクリーニングによるクレチン症の発生頻度　重点地域における調査(会議録). 日本小児科学会雑誌. 2004;108:680-1.

58. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD, Murphy NP. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland. Pediatrics. 2018;142:e20181199.

59. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2959-67.

60. 新美仁男、上瀧邦雄. クレチン症マス・スクリーニング即精検基準値の再評価一各検査施設に対するアンケート集計結果について. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書, pp149-151, 1996.

61. 南谷幹史、杉原茂孝、猪股弘明、原田正平. 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング運用の各検査施設での状況調査一「ガイドライン2009（仮称)」作成に向けて. 日本マス・スクリーニング学会誌2009;19:51-57.

62. 島悠子、杉原茂孝、松岡尚史、小野真、鹿島田健一、浦上達彦、鈴木潤一、櫻井恭子、穴沢昭、大和田操. 東京都における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングのカットオフ値の検討 日本マス・スクリーニング学会誌 2011; 21: 29-35.

63. 南谷幹史、鹿島京子、高谷具純、木下香、皆川真規、上瀧邦雄、渡邉智之、真山和徳、大西尚志、安片恭子、猪股弘明. 千葉県で病型が確定している先天性甲状腺機能低下症69例の解析—新生児マス・スクリーニングで

1133 発見された症例—ホルモンと臨床2009;57:1077-81.

1134 64. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in
1135 neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? Eur J Endocrinol.
1136 2017;177:D1-D12.

1137 65. 猪股弘明、中島博徳、青木菊麿、立花克彦、黒田泰弘. 新生児マス・スク
1138 リーニングで発見されなかった先天性原発性甲状腺機能低下症35例の解析.
1139 ホルモンと臨床2001;49:1141-5

1140 66. 長崎啓祐、浅見 直、小田部なお子. 新生児マス・スクリーニングで発見さ
1141 れなかった家族性の先天性甲状腺機能低下症の4例. 日本マス・スクリーニ
1142 ング学会雑誌 2008;18:69-72.

1143 67. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. Pedaitr
1144 Endocrinol Rev 2007;4:317-28.

1145 68. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with
1146 delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. J Pediatr
1147 2003;143 :587-91.

1148 69. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-
1149 low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. Lancet 1994;343:60-1.

1150 70. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML.
1151 Atypical hypothyroidism and the very low birth weight infant. Thyroid
1152 2000;10:693-5

1153 71. 福士勝. 新生児マス・スクリーニングにおける未熟児の採血時期につい
1154 て. 代謝異常スクリーニング研究会会報 1987;10；29

1155 72. 上瀧邦雄、猪股弘明. 新生児マス・スクリーニングにおける未熟児2回採血
1156 により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査. 日本マス・スク
1157 リーニング学会誌2002;12:17-20.

1158 73. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, Phornphutkul C.
1159 Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation
1160 in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. J

Pediatr 2011;158:538-42.

74. 藤川研人、小西薫、橋本 敦子、間下充子、世良保美、穴澤昭、杉原茂孝. 東京都の低出生体重児の2回目採血における先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの成績. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2016;26:65-72.

75. Deming DD, Rabin CW, Hopper AO, Peverini RL, Vyhmeister NR, Nelson JC. Direct equilibrium dialysis compared with two non-dialysis free T4 methods in premature infants. J Pediatr 2007;151:404-8.

76. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. Pediatrics 1984;73:301-5.

77. Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. J Perinatol 2000;20:427-31. 35

78. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briët JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T.Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med 1997;336:21-6.

79. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:153-8.

80. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth weight infants in Japan. Pediatr Int 2012;54:177-181.

81. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4072-7.

82. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C, Cascino I, Cordeddu V, Sorcini M, Stazi MA; Study Group for Congenital Hypothyroidism.

High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3141-7.

83. Medda E, Vigone MC, Cassio A, Calaciura F, Costa P, Weber G, de Filippis T, Gelmini G, Di Frenna M, Caiulo S, Ortolano R, Rotondi D, Bartolucci M, Gelsomino R, De Angelis S, Gabbianelli M, Persani L, Olivieri A. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: What Can We Learn From Discordant Twins? J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:5765-5779.

84. 新美 仁男、上瀧 邦、猪股 弘、青木 菊. クレチン症マス・スクリーニング陽性者の精検初診時の所見と甲状腺機能について―全国追跡調査成績による検討―. 厚生省心身障害研究「効果的なマス・スクリーニングの施策に関する研究」平成 9 年度研究報告書. 1998:111-3.

85. 田丸清恵、猪股弘明、佐々木望、新美仁男、中島博徳. 甲状腺機能正常児およびクレチン症における乳児期早期の大腿骨遠位端骨核の大きさ. 日本小児科学会雑誌 1986;10:2289-93.

86. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. Pediatr Res 1998; 24:6-8

87. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. Eur J Endocrinol 2003;149:1-6.

88. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. J Pediatr 2002; 141:786–92.

89. Heyerdahl S: Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. Eur J Pediatr 1996;155:357-61.

90. Rovet JF, Ehrlich RM: Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. J Pediatr 1995;126:380-6.

91. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grüters A, Krude H. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:1459-1469.

92. Craven M, Frank GR. Does initial dosing of levothyroxine in infants with congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31:597-600.

93. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4499-506.

94. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Relation between Early Over- and Undertreatment and Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2018;90:247-256.

95. Delvecchio M, Salerno M, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R, Mussa A, Tronconi GM, D'Acunzo I, Di Mase R, Falcone RM, Corrias A, De Luca F, Weber G, Cavallo L, Faienza MF. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. Endocrine. 2015;50:674-80.

96. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. J Pediatr 2011;158:532–7.

97. Zdraveska N, Anastasovska V, Kocova M. Frequency of thyroid status monitoring in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29:795-800.

98. 佐々木望、佐藤浩一、中村伸枝、掛江直子、原田正平「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患者の長期的QOL調査―平成18

年度追跡調査を加えての成績のまとめ―」（分担研究課題：現行マス・スクリーニングの問題解決に関する研究、平成18年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担報告書）

99. 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル　甲状腺機能低下症 https://www.pmda.go.jp/files/000143249.pdf （2021.3.23アクセス）

100. Zeitler P, Solberg P; Pharmacy and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Food and levothyroxine administration in infants and children. J Pediatr. 2010;157:13-14.

101. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010;170:1996-2003.

102. Dayal D, Saini L, Attri SV, Singh B, Bhalla AK. Daily versus alternate day thyroxine therapy to maintain euthyroidism in children with congenital hypothyroidism. Int J Endocrinol Metab. 2013;11:e9499.

103. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:557-62.

104. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. Am J Med Genet 1997;71:29-32.

105. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other actors. Thyroid 2009;19: 869-879.

106. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1512-15.

107. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3304-11.

108. Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hochberg Z. Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis. Arch Dis Child. 2012;97:595-8.

109. Carroll KN, Arbogast PG, Dudlet JA, Cooper WO. Increase incidence of medically treated thyroid disease in children with Down syndrome after rerelease of American academy of pediatric health supervision guideline. Pediatrics 2008; 122:e493

110. Hardy O, Worley G, Lee MM, Chaing S, Mackey J, Crissman B, Kishnani PS. Hypothyroidism in Down syndrome: screening guidelines and testing methodology. Am J Med Genet A. 2004;124A:436-7.

111. 柴田 奈央、入月 浩美、佐藤 英利、内山 絢乃、野村 道代、帆苅 恵子、浅見 直、長崎 啓祐. 新生児マススクリーニングTSH高値を呈したDown症候群の頻度と臨床的特徴. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2018;28:315-20.

112. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. Mol Cell Endocrinol 2010;322:83-90.

113. Yokoro S, Matsuo M, Ohtsuka T, Ohzeki T. Hyperthyrotropinemia in a neonate with normal thyroid hormone levels: the earliest diagnostic clue for pseudohypoparathyroidism. Biol Neonate. 1990;58:69-72.

114. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R, Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:861-70.

115. Gannon T, Perveen R, Schlecht H, et al. Further delineation of the KAT6B molecular and phenotypic spectrum. Eur J Hum Genet. 2015;23:1165-70.

116. Fu C, Luo S, Zhang Y, Fan X, D'Gama AM, Zhang X, Zheng H, Su J, Li C, Luo J, Agrawal PB, Li Q, Chen S. Chromosomal microarray and whole exome sequencing identify genetic causes of congenital hypothyroidism with extra-thyroidal congenital malformations. Clin Chim Acta. 2019;489:103-108.

117. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2015;167:1560-4.

118. Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H, Yasuda T, Niimi H. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. Endocr J. 2002;49:293-7.

119. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5145-9.

120. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2003 ;143:759-64.

121. Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. Arch Dis Child 2006;91:972-6.

122. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, Dede F, Isguven P, Adal E, Guran T, Akcay T, Bereket A. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. Eur J Endocrinol 2012;166:43-48.

123. Kobayashi H, Tashita H, Hara H, Hasegawa Y. Utility of computed tomography in identifying an ectopic thyroid in infants and pre-school children. Endocr J 2005;52:189-92.

124. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD.

Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. Pediatr Radiol 2010; 40:725-31.

125. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, Dede F, Isguven P, Adal E, Guran T, Akcay T, Bereket A. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. Eur J Endocrinol. 2012;166:43-8.

126. Yasumoto M, Inoue H, Ohashi I, Shibuya H, Onishi T. Simple new technique for sonographic measurement of the thyroid in neonates and small children. J Clin Ultrasound. 2004;32:82-5.

127. Freire R, Monte O, Tomimori EK, Catarino RM, Sterza T, Rocha T, Pereira KCC, Mattos HS Jr, Fagundes LB, Liberato MM, Dos Santos LWR, Pereira A, Cintra T, Hegner C, Lube D, Murad M. Sonographic evaluation of the thyroid size in neonates. J Clin Ultrasound. 2015;43:224-9.

128. Volkan-Salancı B, Kıratlı PÖ. Nuclear Medicine in Thyroid Diseases in Pediatric and Adolescent Patients. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24:47-59.

129. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. Eur J Nucl Med 2001;28:529-33.

130. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics 2004;114:e683-8.

131. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, Richard B. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. Horm Res 2008;70:1-13.

132. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P, Polak M. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1199-204.

133. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey C, Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J. Early Determinants

of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. Thyroid.2918;28:959-67

134. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, Phillip M, Lebenthal Y. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4428-36.

135. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:1669-73.

136. Asena M, Demiral M, Unal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek MN. Validity of Six Month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020;12:275-80.

137. Cho MS, Cho GS, Park SH, Jung MH, Suh BK, Koh DG. Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014;19:141-5.

138. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. Horm Res Paediatr. 2015;84:159-64.

139. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, Takahashi I, Sawada H, Hasegawa Y. Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan. Horm Res Paediatr. 2019;92:45-51.

140. Higuchi S, Hasegawa Y. Levothyroxine dosages less than 2.4 μg/kg/day at 1 year and 1.3 μg/kg/day at 3 years of age may predict transient congenital hypothyroidism. Clin Pediatr Endocrinol. 2019;28:127-33.

141. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. BMC Pediatr. 2019;19:453.

142. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. Endocr Connect. 2018;7:278-85.

143. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2017;22:115-18.

144. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tütüncüler F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. Turk Pediatri Ars. 2017;52:85-91.

145. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8:170-9.

146. Yamamura H, Kokumai T, Furuya A, Suzuki S, Tanahashi Y, Azuma H. Increase in doses of levothyroxine at the age of 3 years and above is useful for distinguishing transient and permanent congenital hypothyroidism. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29:143-9.

147. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;Suppl 2:253-7.

148. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. Pediatr Res 2009;65:242-8.

149. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulsma T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:919-24.

150. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? Pediatrics 2005;115:e52-7.

151. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. Acta Paediatr 2001;90:1249-56.

152. Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Lniguez E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. Horm Res Paediatr 2010;74:114-20.

153. 朝倉由美、安達昌功、加藤進昌、立花克彦. 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング陽性児の情緒と行動の異常に関する検討. 日本小児科学会雑誌 2006; 110 406-11.

154. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 ;47:649-54.

155. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Acta Paediatr 2003;92:698-703.

156. Sato H, Sasaki N, Aoki K, Kuroda Y, Kato T. Growth of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Japan. Pediatr Int 2007;49:443-6.

157. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettiero T, Tenore A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Eur J Endocrinol 2001;145:377-83.

158. Delvecchio M, Vigone MC, Wasniewska M, Weber G, Lapolla R, Popolo PP, Tronconi GM, Di Mase R, De Luca F, Cavallo L, Salerno M, Faienza MF. Final height in Italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a 20-year observational study. Ital J Pediatr. 2015;41:82.

159. Chen SY, Lin SJ, Lin SH, Chou YY. Early adiposity rebound and obesity in children with congenital hypothyroidism. Pediatr Neonatol. 2013;54:107-12.

160. Léger J, dos Santos S, Larroque B, Ecosse E. Pregnancy outcomes and relationship to treatment adequacy in women treated early for congenital hypothyroidism: a longitudinal population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:860-9.

161. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27:315-89.

162. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Léger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1897-904.

163. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. Pediatr Int 2009;51:126-31.

164. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2654-61.

165. Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1771-82.

166. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Léger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:785-93.

167. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F, Wasniewska M. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. Hear Res. 2015;327:43-7.

168. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based

1482 study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3644-52.

1483 169. Grasberger H, Noureldin M, Kao TD, Adler J, Lee JM, Bishu S, El-Zaatari M,
1484 Kao JY, Waljee AK. Increased risk for inflammatory bowel disease in congenital
1485 hypothyroidism supports the existence of a shared susceptibility factor. Sci Rep.
1486 2018;8:10158.

1487 170. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J.
1488 Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital
1489 hypothyroidism. N Engl J Med. 2000;343:441-2.

1490 171. 鬼形和道. 甲状腺機能低下症の分子基盤. 小児科臨床2009;62:1813-21.

1491 172. 鳴海覚志、長谷川奉延. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学. ホルモン
1492 と臨床2010;7:565-71.

1493 173. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J;
1494 AFDPHE Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism:
1495 familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J.
1496 Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2009-14.

1497 174. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid
1498 developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital
1499 hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:575-80.

1500 175. Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies
1501 H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem
1502 F, DiLauro R, Grüters A. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary
1503 alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. J Clin Invest. 2002;109:475-
1504 80.

1505 176. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R,
1506 Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie
1507 M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a
1508 Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. J
1509 Clin Endocrinol Metab. 2016;101:861-70.

1510 177. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, Gueriouz M, Ramond C, Monus T, Léger J,

Gaujoux S, Sebag F, Glaser N, Zenaty D, Nitschke P, Bole-Feysot C, Hubert L, Lyonnet S, Scharfmann R, Munnich A, Besmond C, Taylor W, Polak M. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. Hum Mol Genet. 2017;26:599-6.

178. Stoupa A, Adam F, Kariyawasam D, Strassel C, Gawade S, Szinnai G, Kauskot A, Lasne D, Janke C, Natarajan K, Schmitt A, Bole-Feysot C, Nitschke P, Léger J, Jabot-Hanin F, Tores F, Michel A, Munnich A, Besmond C, Scharfmann R, Lanza F, Borgel D, Polak M, Carré A. EMBO Mol Med. 2018;10:e9569.

179. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr. 201;23:421-8.

180. Zou M, Alzahrani AS, Al-Odaib A, Alqahtani MA, Babiker O, Al-Rijjal RA, BinEssa HA, Kattan WE, Al-Enezi AF, Al Qarni A, Al-Faham MSA, Baitei EY, Alsagheir A, Meyer BF, Shi Y. Molecular Analysis of Congenital hypothyroidism in Saudi Arabia: SLC26A7 mutation is a novel defect in thyroid dyshormonogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:1889-98.

181. Saglam H, Eren E, Tarim O, Nicholas AK, Zvetkova I, Anderson CA, Frankl FEK, Boelaert K, Ojaniemi M, Jääskeläinen J, Patyra K, Löf C, Williams ED; UK10K Consortium, Soleimani M, Barrett T, Maher ER, Chatterjee VK, Refetoff S, Schoenmakers N. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. JCI Insight. 2018;3(20):e99631.

182. Ishii J, Suzuki A, Kimura T, Tateyama M, Tanaka T, Yazawa T, Arimasu Y, Chen IS, Aoyama K, Kubo Y, Saitoh S, Mizuno H, Kamma H. Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. Commun Biol. 2019;2:270.

183. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Grüters A, Busslinger M, Di Lauro R. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. Nat Genet. 1998;19:83-6.

184. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutation. Thyroid. 2005;15:1079-84.

185. Rakover YT, Chertok Shacham E, Ishay A, Elmalah I, Joachim P. Minimal Invasive Follicular Thyroid Carcinoma Developed in Dyshormonogenetic Multinodular Goiter Due to Thyroid Peroxidase Gene Mutation. Thyroid. 2012;22:542-6.

186. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1981-5.

187. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Aachi M, Hasegawa T: Molecular basis of thyroid dyshormonogenesis: genetic screening in population-based Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E1838-42.

188. Yamaguchi T, Nakamura A, Nakayama K, Hishimura N, Morikawa S, Ishizu K, Tajima T. Targeted next-generation sequencing for congenital hypothyroidism with positive neonatal TSH screening. J Clin Endocrinol Metab. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Aug 1;105(8):dgaa308.

189. Tanaka T, Aoyama K, Suzuki A, Saitoh S, Mizuno H. Clinical and genetic investigation of 136 Japanese patients with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33:691-701.

190. Kumihiro Matsuo, Yusuke Tanahashi, Tokuo Mukai, Shigeru Suzuki, Toshihiro Tajima, Hiroshi Azuma, Kenji Fujieda. High prevalence of DUOX2 mutations in Japanese patients with permanent congenital hypothyroidism or transient hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29:807-12.

191. Mio C, Grani G, Durante C, Damante G. Molecular defects in thyroid dysgenesis. Clin Genet. 2020;97:222-31.

192. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, Vigone MC, Di Frenna M, Marelli F, Bonomi M, Cassio A, Larizza D, Moro M, Radetti G, Salerno M, Ardissino D, Weber G, Gentilini D, Guizzardi F, Duga S, Persani L. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. Hum Mol Genet. 2017;26:2507-14.

コラム　中枢性甲状腺機能低下症について

1.　疾患概要と新生児マススクリーニング(NBS)

先天性甲状腺機能低下症は、甲状腺に異常のある(原発性)先天性甲状腺機能低下症(congenital hypothyroidism, 以下 CH)と視床下部・下垂体に異常のある中枢性先天性甲状腺機能低下症(central congenital hypothyroidism, 以下 CCH)に大別される。CCH は、原発性 CH に比較し、軽症かつ稀とされていたことから、NBS の主な目的である早期発見・早期治療に適しているか議論されている。現在、海外ではオランダ、ニュージーランド、イスラエル、イタリアとアメリカの一部で、T4 スクリーニングが行われている(1)。一方、わが国で行われている NBS は原発性 CH を対象疾患として、濾紙血 TSH 値の単独測定が行われているが、一部の地域(2020 年現在、札幌市、山形県、神奈川県(横浜市、川崎市、相模原市含む)、埼玉県(さいたま市含む)、岡山県(岡山市含む)、香川県、山口県、沖縄県)では FT4, TSH 同時測定が行われ、CCH が発見されている(2,3)。重症 CCH では、治療開始が遅れることにより、精神運動発達の遅れをきたす可能性が示唆されていること(4)やわが国やオランダからの報告(2,5,6)では、CCH の発症頻度は、1/15,000～1/30,000 程度と従来の報告より高頻度であることから、NBS による早期発見・早期治療が望まれている。全国調査の結果では、特に TSH 単独欠損症は TSH のみの NBS を行っている自治体では見逃されている可能性が報告されている(3)。その他、FT4 スクリーニングで発見されず、黄疸や低身長の精査から診断される CCH も存在する。

オランダからの報告では、TSH 測定、T4+TSH 測定、T4+TSH+TBG 測定による CH(原発性および中枢性を含む)1 名発見あたりの平均費用は、それぞれ$6353、$6209、$6851 であり、その差はわずかであったとしている(7)。わが国における安達らの試算では、現行のシステムに FT4 を加えた場合、費用の増加は概ね FT4 測定の試薬費用のみに限られること、患者発生率の増加による便益の増加を勘案すると、費用便益比は、4.96 から 3.82 への変化にとどまり、十分に費用便益を満たしていると報告している(8)。しかし FT4 と TSH の同時採血の場合、再採血率は約 1%となり、TSH スクリーニングの再採血率 0.3%に比べ、再採血は増加するとの報告もある(9)。

2.　分類と病因

先天的な CCH の病因は、「複合型下垂体前葉機能低下症に伴う」ものと「TSH 単独欠損症」の大きく二つ大別される。前者は、他の合併奇形からさらに 3 つに大別される。すなわち、1.下垂体低形成や下垂体茎離断症候群などの下垂体形態のみに異常があるもの、2.中隔視神経形成異常症／ドモルシア(De Morsier)と称される視神経低形成や透明中隔欠損などの正中構造形成異常を伴うもの、3.全前脳胞症などの多発奇形や症候群によるものである。わが国における包括的な検討によっても、およそ数%に変異を同定するのみで、多くの症例の原因は明らかになっていない。また正中奇形を伴う全前脳胞症や視床下部障害を呈するプラダー・ウィリ症候群なども CCH の原因となる。

TSH 単独欠損症の原因の多くは不明であるが、現在までに原因遺伝子として、*TSHβ*, *TRHR* 異常症に加え、2012 年に X 連鎖性で巨大精巣を伴う *IGSF1* 異常症、2016 年に X 連鎖性で難聴を伴う *TBL1X* 異常症、2018 年に同じく X 連鎖性の *IRS4* 異常症が報告されている。国内の検討では、CCH の主要な遺伝子異常は、*IGSF1* 異常症であり、その他の遺伝子異常は非常に稀と報告されている(10)。CCH の診断は、低栄養や全身状態の不良時にみられる non thyroidal illness syndrome (NTIS)や早産児の一過性低サイロキシン血症などとの鑑別が困難な場合があり、遺伝学的な解析が診断にも有用である。なお、2021 年 4 月現在、CCH に対する遺伝学的検査は、保険収載されていない。

3.　一般臨床所見

CH による一般的な症状(皮膚乾燥、腹部膨満、黄疸、臍ヘルニア、嗄声、浮腫、小泉門開大など)をきたしうるが、重症例以外は症状が目立たない。下垂体前葉機能低下症に伴う CCH の場合、NBS 前に低血糖やチアノーゼなどの症状を契機に診断される例が 1/3 程度を占めている(3)。また中隔視神経形成異常症では、追視がないことや眼振などの眼症状でも発見されうる。小児期では、発達の遅れや成長速度の低下が CCH を疑うきっかけになる。

4.　確定診断法

CCH の診断は容易ではないため、経験ある小児内分泌科医に紹介するかコンサルトすべきである。NBS で FT4 低値のため精査対象になった児に対して、以下を確認する。

問診内容：在胎週数、出生時体重や身長、仮死の有無、排便回数などを確認し、早産児の一過性低サイロキシン血症や NTIS の可能性を考慮する。甲状腺

疾患の家族歴、特に母体バセドウ病を確認する。児を契機に未治療のバセドウ病母体がみつかることがある。
診察所見：全身状態の確認、体重増加の評価、眼振や外表奇形の有無、CH による一般的な症状の有無を確認する。
検査内容：初回検査として血算, 一般生化学, TSH, FT3, FT4, プロラクチン, TBG, 膝レントゲン, 甲状腺エコーを行う。FT4 値に比して TSH が不相応に低値で、TBG 欠損症など他の要因が否定的なら TRH 負荷試験, CRH 負荷試験を含む下垂体前葉機能評価, および可能な限り下垂体を描出できる条件での頭部 MRI 撮影を行う。血清 TSH 値は時に基準値を上回ることもあるので注意が必要である。TRH 負荷試験は必須ではないが、典型的には TSH 頂値が 90 分以降となる遷延反応を認める。経過が長い場合には、全体に TSH が低反応となる。CCH のおよそ 75%が下垂体前葉機能低下症に伴うものであることから(3)、L-T4 補充の前に、視床下部・下垂体・副腎系の機能評価をすべきである。

5. 治療と予後

ACTH 分泌不全を伴っている場合には、L-T4 治療により副腎不全をきたす可能性があるため、必ず、先にヒドロコルチゾンを補充してから L-T4 を補充することが重要である。ヒドロコルチゾン補充をどのくらいの期間先行させるかに関してのエビデンスはない。ACTH 分泌不全が明確でない場合でも、L-T4 治療開始後、特に 1 週間から 10 日は副腎不全をきたすことを念頭に置いて厳重に経過を観察する必要がある。CCH の治療量に関する明確なエビデンスはないが、NBS で発見される最重症型の CCH (FT4 <0.4 ng/dL)では、原発性 CH と同様に L-T4 10~15μg/kg/日、重症–中等症の CCH (FT4 0.4-1.2 ng/dL)では、L-T4 5~10 μg/kg/日程度から開始する(11)。FT4 値が年齢基準値の平均から上限値に入るように適宜 L-T4 量の調整を行う(5,11)。原発性 CH と違い、血清 TSH 値は治療量の指標にはならないが、TSH 1 μU/mL 以上だと L-T4 量が不十分であるとの報告もある(5,11)。小児期の L-T4 量は、およそ 50~100 μg/m2/日とされている(5)。CCH の予後に関しては、明らかになっていないが、CCH として発見される中隔視神経形成異常症では、高率に発達の遅れを合併することが報告されている(3)。

コラム引用文献

1. Naafs JC, Vendrig LM, Limpens J, van der Lee HJ, Duijnhoven RG, Marchal JP, van Trotsenburg AS, Zwaveling-Soonawala N. Cognitive outcome in congenital

central hypothyroidism: a systematic review with meta-analysis of individual patient data. Eur J Endocrinol. 2020;182:351-61.
2. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. Eur J Endocrinol. 2012;166:829-38.
3. 長崎啓祐、窪田拓生、小林弘典、澤田浩武、沼倉周彦、原田正平、高澤啓、南谷幹史、石井智弘、岡田賢、鎌崎穂高、杉原茂孝、安達昌功、田島敏広. 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査. 日本マススクリーニング学会誌. 2017; 27: 9-15.
4. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:297-300.
5. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. J Endocrinol. 2015;227:R51-71.
6. 田島敏広. 先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態—Immunoglobulin superfamily member 1 遺伝子異常症. 日本小児科学会雑誌. 2014; 118:1578-87.
7. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. Pediatrics. 2005;116:168-73.
8. 安達昌功. 先天性甲状腺機能低下症(CH)のマス・スクリーニング一現在までの実績および CH 周辺疾患. 日本マス・スクリーニング学会誌 2006:16:27-38.
9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:17
10. Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Ohsugi K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Daitsu T, Numakura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi S. Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:6229-37.
11. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray

P, Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. 2021;31:387-419.

【作成委員】

日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会・甲状腺委員会

委員名	委員所属	専門領域
田島敏広 （委員長）	自治医科大学とちぎ子ども医療センター	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
南谷幹史 （副委員長）	帝京大学ちば総合医療センター小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
伊藤　順庸	金沢医科大学小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
小林　弘典	島根大学医学部小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
長崎　啓祐 （事務局）	新潟大学医歯学総合病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
中村　明枝	北海道大学医学部小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
沼倉　周彦	山形大学医学部 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
虫本　雄一	九州大学病院　小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

日本マススクリーニング学会

委員名	委員所属	専門領域
福士 勝	札幌イムノ・タイアグノステック・ラボラトリー	日本マススクリーニング学会理事、小児内分泌代謝専門、マススクリーニング専門
藤倉　かおり	札幌市衛生研究所	日本マススクリーニング学会、小児内分泌代謝専門、マススクリーニング専門

【作成委員の利益相反】

一般社団法人日本小児内分泌学会利益相反（COI）に関する規則に則り、各作成委員の過去 3 年間の利益相反について申告をうけたが、開示すべきものはなかった。

【作成のための資金源】

このガイドライン作成に要した資金は日本小児内分泌学会の負担によるものである。

【論文検査の方法】

今回は、既存のガイドラインの改訂版の位置づけで、セクション毎に 2014 年以降の論文を収集し、あらたなクリニカルクエスチョンなどは設けずに、改訂を行った。

セクション毎に keyword を設定し、pubmed および医中誌で 2014 年以降に出版された論文をハンドサーチにて収集した。論文 list を作成し、責任者・副責任者で診療ガイドラインのための GRADE システムに基づきエビデンスレベルと推奨レベルを設定し、アブストラクト・フォームを作成。その中から、原稿を改訂すべき論文を選択した。

【作成の経過】

1. 改訂作業の経過

小児内分泌学会マススクリーニング委員会と小児内分泌学会甲状腺委員会および日本マススクリーニング学会で改訂作業を行う方針となり、2020 年 1 月に上記の作成委員を決定した。

2020.5.13　第 1 回作業委員会（Web 会議）：セクション毎に責任者・副責任者を決め、論文検索の方法を確認した。

2020.7.7　第 2 回作業委員会（Web 会議）：セクション毎に keywords からの収集論文を確認。

2020.9.30　第 3 回作業委員会（Web 会議）：選定論文のアブストラク・フォームを確認し、採用論文の決定およびエビデンスレベルと推奨レベルを設定した。

2021.1.15　第 4 回作業委員会（Web 会議）:セクション毎の責任者による原稿の改訂作業の確認。

2021.2　副責任者による改訂原稿の確認
2021.2〜3　作成委員全員により、全ての原稿の確認、改訂を行った。
2021.4.21　先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021 年改訂版)の原案を作成した。

2. 外部評価
外部評価として 2021 年 5 月 21 日〜2021 年 6 月 21 日の間に日本小児内分泌学会学会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行った。
その意見をふまえ 2021 年 7 月 8 日に改訂原案を作成した。
改訂原案は診療ガイドラインとしての妥当性および内容の適否について外部委員を含む当学会ガイドライン委員会において検討され、ガイドライン委員会からの提言（2021 年 7 月 5 日付け）を受けて、再修正を行ったのちに、2021 年〇月〇日付け当学会理事会承認を受け公開にいたったものである。

3. 関連学会との調整
日本マススクリーニング学会に対しては、外部評価として 2021 年 6 月 18 日〜2021 年 7 月 7 日の間に日本マススクリーニング学会会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行った。
その意見をふまえ 2021 年 7 月 8 日に改訂原案を作成した。

【改訂の時期】
本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。特に、エビデンスが現在存在しない部分については、エビデンスとなる文献、研究が行われた時点で、吟味を行い、適宜改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し，日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。

表1　新生児マススクリーニングTSH高値を呈する疾患・病態						
1.先天性甲状腺機能低下症						
	1.1. 永続性甲状腺機能低下症					
		・原発性（甲状腺性）甲状腺機能低下症				
			甲状腺形成異常　（無形成、低形成、異所性、片葉欠損など）			
			甲状腺ホルモン合成障害			
		・末梢性甲状腺機能低下症				
			甲状腺ホルモン不応症、甲状腺ホルモントランスポーター異常症（MCT8異常症）			
	1.2. 一過性甲状腺機能低下症					
		・重度のヨウ素欠乏症				
		・ヨウ素過剰				
		・母体への抗甲状腺薬治療				
		・阻害型TSH受容体抗体の経胎盤移行				
		・DUOX2遺伝子異常、DUOXA2遺伝子異常				
		・乳児一過性高TSH血症				
		・低出生体重児				
2. その他疾患など						
	・偽性副甲状腺機能低下症					
	・ホルモン抵抗性を伴う先端異骨症					
	・乳児肝血管腫					
	・TSH測定系への干渉物質の存在（抗TSH抗体、抗マウスIgG抗体など）					

1771

表2. 先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子

病型	遺伝子	機能	染色体	遺伝形式	甲状腺以外の特徴的所見*
形成異常	*NKX2.1*	転写因子	14q13	AD	呼吸器症状、舞踏病
	FOXE1	転写因子	9q22	AD	口蓋裂、後鼻腔閉鎖、とがった毛髪
	NKX2.5	転写因子	5q35	AD	卵円孔開存
	PAX8	転写因子	2q13	AD	無形成腎
	TSHR	受容体	14q31	AR/AD	
	GLIS3	転写因子	9q24.3	AR	
	JAG1	Notch receptor リガンド	20p12.2	AD	Alagille症候群１型
	CDCA8	染色体構造維持	1p34.3	AD	
	TUBB1	Tubulin, 細胞骨格	20q13.32	AR/AD?	巨大血小板
合成障害	*SLC5A5*	ヨードトランスポーター	19p13	AR	ヨウ素濃縮障害、唾液/血清比低下
	SLC26A4	アニオン輸送体	7q31	AR	感音性難聴、甲状腺腫
	SLC26A7	アニオン輸送体	8q21.3	AR	甲状腺腫
	TG	ホルモン合成マトリックス	8q24	AR	甲状腺腫、サイログロブリン低値
	TPO	有機化	2p24	AR	有機化障害
	DUOX2	過酸化水素供給	15q15	AR/AD	部分的有機化障害、永続性/一過性
	DUOXA2	過酸化水素供給	15q15	AR	部分的有機化障害
	DEHAL1	ヨウ素再利用	6q25	AR	甲状腺腫
TSH不応症	*TSHR*	受容体	14q31	AR/AD	
	GNAS	Gsαサブユニット	20a13.2	AD(母由来)	偽性副甲状腺機能低下症、PTH抵抗性
甲状腺ホルモン作用不全	*THRB*	甲状腺ホルモン受容体	19p13	AD	T3, T4高値、TSH高値、甲状腺腫、頻脈
	THRA	甲状腺ホルモン受容体	3p24	AD	成長障害、便秘、骨成熟遅延、精神運動発達遅滞
	SLC16A2	甲状腺ホルモントランスポーター	Xq13	X連鎖	眼振、T4低値、T3高値、精神運動発達遅滞
	SECISBP2	セレノシステイン取り込み	9q22	AR	T4高値、T3低値、精神運動発達遅滞
中枢性（TSH単独欠損)	*TSHB*	TSHβサブユニット	1p13	AR	TSH単独欠損、甲状腺低形成
	TRHR	TRH受容体	8q23	AR	TRH負荷後のTSH, PRL分泌不全
	IGSF1	TRH受容体作用に関与？	Xq26.1	X連鎖	巨大精巣、PRL分泌低下、思春期遅発、ADHD
	TBL1X	甲状腺ホルモン転写調節	Xp22.3	X連鎖	感音性難聴、便秘、ADHD, Chiari奇形
	IRS4	増殖因子の調節作用	Xq22.3	X連鎖	
中枢性（複合型下垂体前葉ホルモン分泌不全)	*HESX1*	転写因子	3p14.3	AD	septo-optic dysplasia
	PROP1	転写因子	5q35.3	AR	
	POU1F1 (PIT1)	転写因子	3p11.2	AD/AR	
	LHX3	転写因子	9q34.3	AR	頸椎回転異常
	LHX4	転写因子	1q25.2	AR	小脳奇形
	SOX3	転写因子	Xq27.1	X連鎖	精神発達遅滞
	OTX2	転写因子	14q22.3	AD	眼球形成異常、発達遅滞
	GLI2	転写因子	2q14.2	AD	全前脳胞症、口蓋裂、顔面正中低形成
*甲状腺以外の症状を記載した。これらの症状がすべての患者で同一に発症しないこともある。					

1772