

学位論文題名

先天性甲状腺機能低下症の新生児

マス・スクリーニングにおける TBG 低下症の意義と

先天性甲状腺機能低下症例の身長に関する治療予後の検討

学位論文内容の要旨

緒言

甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングは1973年Dussaultと Labergが乾燥濾紙血液を用いたサイロキシシン(T₄)測定による報告を行い、1975年入江が甲状腺刺激ホルモン(TSH)測定による方法を確立した。わが国では1979年からTSHを利用した方法で全国的に開始された。札幌市衛生研究所ではTSH、T₄の両者で検査を行い二次性、三次性甲状腺機能低下症も含めたスクリーニングを開始したが、甲状腺機能低下症以外の多くのT₄低値例が見つかった。そこで、中でも特に多くみられるTBG低下症例に検討をくわえ、T₄測定による先天性甲状腺機能低下症(CHT)のマス・スクリーニングにおけるTBG低下症の意義について検討を行った。それにくわえてCHTで治療を開始した症例の成長発達について、身長の成長曲線、成長率から分析を行った。

対象と方法

- 1) 調査の母集団：1976年10月～1985年3月まで北海道で行った新生児CHTのマス・スクリーニング407,662例をもとに検討を行った。
- 2) スクリーニング時におけるT₄低値例の検討：1981年4月～1982年3月まで20,327例にTSH、T₄でスクリーニングを行いT₄値がcut off値の-2SD以下であった169例を対象とした。この169例のTBG測定を行いT₄/TBG比($(T_4 \times 10) / TBG$)から検討を試みた。TBG低下症を疑われたものには家族検索を行った。T₄低値例で母親が甲状腺疾患をもつものについては別に検討した。
- 3) CHT児の成長(身長)の検討：1976年10月より1985年3月までに診断され治療した51例中、経過観察のできた37例を対象とした。

a) 精検と治療方法：精検および経過観察は身長、体重、血清の TSH、T₄、トリヨードサイロニン (T₃) を測定し、骨成熟は大腿骨遠位端の X 線 (初診時)、手根骨の X 線 (経過観察時) にて経過をみた。治療は原則としてスクリーニング時の TSH 値が 50 μ U/ml 以上であれば直ちに開始された。投与量はサイロキシン 2~5 μ g/kg とした。TSH 値が高値でも T₄ 値が正常である場合は経過観察を行い、症例ごとに検討しながら治療を開始した。

b) CHT の病型検索：無甲状腺、異所性は ^{99m}Tc シンチグラムで診断し、合成障害は ¹²³I で 3 才過ぎに検査を行い診断した。

c) 身長発達の調査：①測定された身長から平滑化スプライン曲線を作成した。1 才ごとに 8 才までの身長をもとめ、病型別に身長の標準偏差、成長率をもとめ三群間の差をみた。②治療開始が 1 カ月以内の群 (男 6 例、女 14 例)、1~3 カ月の群 (男 4 例、女 2 例)、3 カ月以降の群 (男 2 例、女 11 例) の 3 群にわけ男女別に①と同じ方法で検討を行った。③37 症例のうち 9 例について、多田羅の報告した日本人方式 -20bone により骨年令をもとめ最終身長を予測した。

結 果

1) TSH・T₄スクリーニング (20327 例) での T₄ 低値例の検討：T₄ 値が -2SD 以下のものは 169 例 (0.83%) で、CHT 3 例、LBW 児 60 例、TBG が 15 μ g/ml 以下のもの 58 例、最終的に正常と判断されたもの 48 例であった。T₄/TBG 比は CHT では 2.0 以下であった。T₄/TBG 比 2.5 を cut off 値とすると、169 例は CHT 3 例、LBW 児 22 例、TBG 低下の者はなく、正常が 22 例となり、LBW 児の 22 例のみが精査の対象となった。

2) TBG 低下症例の家族検索：TBG 低下症 58 例のうち、家族検索を行えたものは 28 例 (男児 21 例、女児 7 例) であった。一家族をのぞき男児例の保因者は母親であり、女児例の保因者は両親のいずれかであった。男性の TBG は 1 μ g/ml 以下、女性の TBG は 14 μ g/ml 以下であり遺伝形式として X 連鎖優性遺伝が考えられた。男児例の一家族は父親が保因者であり、その TBG は 11.5~9.7 μ g/ml、遺伝形式としては常染色体優性遺伝が示唆された。

3) 母親がバセドウ病であった 3 例の T₄ 値は 5 μ g/dl 以下であったが、未治療のまま経過観察し 2~3 カ月で T₄ 値は正常化した。

4) 身長発達の病型別・治療開始年令別の検討：CHT 37 例の病型は、無甲状腺性 8 例、異所性甲状腺 11 例、合成障害 12 例、未確定のもの 6 例であった。病型別の 3 群間の 7 才、8 才時の身長、成長率には有意差はなかった。しかし治療開始年令で分けた 3 群間で僅か

に差がみられた。特に生後3カ月以降の治療開始群は、生後1カ月以内または1～3カ月の治療開始群に比し7、8才時の平均身長は約1SDの差で低かった。治療開始が遅れた症例はTSHが $100\mu\text{u/ml}$ 以下で、成長率は治療開始まで明らかに低く、症例により身長は一時期-2SD以下であったが治療開始とともに成長率は軽快し、7才以降の身長は早期に治療した群と差はなかった。一方、治療開始が3カ月(TSH値 $100\mu\text{u/ml}$ 以上)の例、TSH値が $10\sim 20\mu\text{u/ml}$ のため3才10カ月になった異所性甲状腺の例は、7才、8才時の身長が-1SD以下であった。低出生体重児(SFD)の2例、甲状腺機能が不安定の2例でも、7才、8才児の実測身長が-1SD以下であった。また7、8才時の身長が-1SD以上の女兒6例、男児2例の予測最終身長は、それぞれ $155\sim 161\text{cm}$ 、 171cm で良好であった。しかし-1SD以下の女兒は 147cm という結果であった。

考 案

T4をCHTのスクリーニングに併用する場合、T4低値となるTBG欠損症やLBW児などのfalse positiveが問題となる。T4のみの測定では169例(0.83%)が要精検となった。しかし、T4/TBG比2.5をcut off値として169例を検討したところ要精検は47例に減少し、LBW児も60例から22例に減少した。そしてTBG値が $15\mu\text{g/ml}$ 以下の例はすべて除外された。またこれより単発的にしか報告がなかったTBG異常症、特にTBG低下症が本邦に多いことが明らかになり、頻度は350例に1例であった。家族検索からTBG低下症の遺伝形式は従来いわれてきたX連鎖優性遺伝のほか、一家族では常染色体優性遺伝が示唆された。母親がバセドウ病でT4低値の症例は一過性のT4血症と考えられた。

身長に関する検討を思春期発来前の7～8才に焦点をあてて行くと、-2SD以下はSFDの男児1例、-1SD以下は5例あり治療開始が遅れた2例、LBW児の1例、治療不安定な1例であった。最終予測身長を算出できた症例では8才時の身長が-1SD以下の1例をのぞき良好な成績であった。症例によっては治療開始後も標準以上の十分なcatch upはみられず、治療開始前の低い成長率が身長予後を悪くする可能性があると考えられた。

ま と め

1. T4値を併用したマス・スクリーニングでTBG低下症などのfalse positiveをなくするために、TBG/T4比が有効であった。
2. T4でのマス・スクリーニングから、本邦のTBG低下症の頻度が判明し、それが二つの遺伝形式をとることが見つかった。

3. C H Tでは、治療開始の遅れ、治療経過が不良なとき知能発達のほか身長の前後にも悪影響をおよぼす可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 本 脩 三

副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

副 査 教 授 小 林 邦 彦

学 位 論 文 題 名

先天性甲状腺機能低下症の新生児

マス・スクリーニングにおける TBG 低下症の意義と

先天性甲状腺機能低下症例の身長に関する治療予後の検討

甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングは1973年に乾燥濾紙血液を用いたT4測定による方法が、又1975年にはTSH測定による方法が確立された。わが国では1979年からTSHを用いた方法で全国的にこのスクリーニングが開始され、又、札幌市では最初からTSH、T4の両者を用いてスクリーニングが行われたが、この当時は甲状腺機能低下症以外の多くのT4低値例がその当時見つかった。中でも特に多いのがTBG低下症例であったため、申請者はこの異常群に着目し、まずその出現頻度の調査を行い、T4低値症例169例中58例のTBG低下例を見いだした(TBG $15\mu\text{g/ml}$)。更にそのうち28例の家族検索を行い、一家族を除き男児例の保因者は母親であり、女児例の保因者は両親のいずれかであることを明らかにし、遺伝形式としてはX連鎖優性遺伝であることが示唆された。その際のTBG値は男性では $1\mu\text{g/ml}$ 以下、女性では $14\mu\text{g/ml}$ 以下であった。一方男児例の一家族は父親が保因者であり、そのTBGは $11.5\sim 9.7\mu\text{g/ml}$ 、遺伝形式としては常染色体優性遺伝と考えられた。先天性甲状腺機能低下症(CHT)37例の病型は、無甲状腺性8例、異所性甲状腺11例、合成障害12例、未確定のもの6例であった。病型別の3群間の7~8才時の身長、成長率には有意差はなかった。しかし治療開始年令で分けた3群間では僅かに差がみられた。特に生後3ヵ月以降の治療開始群は生後1ヵ月以内または1~3ヵ月の治療開始群に比し、7、8才時の平均身長は約1SDの差で低かった。このようにこれ迄単発的にしか報告がなかったTBG低下症が本邦に多いことが明らかになり、頻度は350例に1例であることが明らかにされた点と、家族検索からTBG低下症の遺伝形式は従来いわれてきたX連鎖優性遺伝のほか、一家族で常染色体優性遺伝の存在が示唆された点はこの領域では貴重な知見であり、学位論文として評価し得るものと考えられた。発表後、副査の藤本、小林両教授から各数問の質問と論評があり、更に古舘教授とも方法論上の質疑が交わされたが、いずれに関してもおよそ妥当な答えが得られたものと評価され、後日の面談の結果も含め合格と判定された。