

8歳で診断された甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 遺伝子異常による甲状腺腫性クレチン症の女児例

高松赤十字病院 小児科¹⁾ 慶應義塾大学医学部 小児科²⁾

福留 啓祐¹⁾, 坂口 善市¹⁾, 阿部 容子¹⁾, 木下ゆき子¹⁾, 市原 朋子¹⁾
藤井 笑子¹⁾, 幸山 洋子¹⁾, 関口 隆憲¹⁾, 大原 克明¹⁾
鳴海 覚志²⁾, 阿部 清美²⁾, 長谷川奉延²⁾

要約

患児は甲状腺腫大にて来院した8歳の女児であった。初診時の甲状腺機能検査では血中TSH濃度6.47 μ U/ml (基準値0.5-5.0) とやや高く、軽症甲状腺機能低下症と思われた。血中サイログロブリン値は1057ng/ml (基準値0.0-32.7) と著明な高値を示した。甲状腺自己抗体は陰性であった。TRH負荷試験でTSH過大反応を認めた。パークロレイト放出試験では、2時間後の放出率が34%と陽性で (基準値20%以下)、ヨード有機化障害が認められた。遺伝子解析の結果から2か所のヘテロ変異体を認め、TPO異常症であることが判明した。以上の結果、甲状腺ホルモン合成障害による甲状腺腫性クレチン症と診断した。思春期前であり、LT₄製剤の治療適応と考えた。治療開始後5ヵ月の時点で、甲状腺腫大と甲状腺機能は改善を認めている。

また、家族の遺伝子解析も行った結果、母と姉に1か所のヘテロ変異体を認めた。

キーワード

TPO 遺伝子異常症, クレチン症, サイログロブリン値, パークロレイト放出試験, ヘテロ変異

はじめに

先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の頻度は、出生3000~4000人に1人である。新生児マス・スクリーニング (以下MS) や臨床症状だけでは発見できない軽症の甲状腺機能低下症が約半数含まれていると示唆されている¹⁾。主な原因は甲状腺の発生異常である。しかし、ホルモン合成障害も10~15%を占める。多くは常染色体劣性遺伝形式をとる。

ホルモン合成障害では、ヨード有機化障害の頻度が高い。主要な原因として甲状腺ペルオキシダーゼ (以下TPO) の分子異常がある。甲状腺容量は正常または過形成となる。血液検査では、血中freeT₄ (以下FT₄) 値の低下、血中TSHの高値および血中サイログロブリン (以下Tg) 値

の異常高値を認める。そして、ヨード有機化障害ではパークロレイト放出試験が陽性となるため、パークロレイト放出試験が重要な検査となる。

今回、巨大甲状腺腫を主訴に受診した8歳女児にTg値の異常高値を認めた。遺伝子解析にて、TPO遺伝子異常による甲状腺腫性クレチン症と診断できたので報告する。

症例

症例：8歳女児

現病歴：祖母が患児の頸部腫脹に気づき紹介医を受診した。そこで甲状腺腫を指摘され、精査目的で当院紹介となった。

受診時の血液検査成績を表1, 2に示す。FT₄, FT₃が正常だったが、TSH濃度が6.47 μ U/mlと軽度の高値を示し、またTg値は1,057ng/mlと

表1 入院時検査

		基準値			基準値
WBC	5400	3500-10000 / μ l	T-Bil	0.5	0.2-1.0 mg/dl
Seg	46.0	%	GOT	39	8-38 IU/l
Ly	49.0	%	GPT	12	4-44 IU/l
A-Ly	0.0	%	LDH	431	106-211 IU/l
Mon	3.0	%	γ -GTP	15	16-73 IU/l
RBC	491	$370-490 \times 10^4 / \mu$ l	Na	136	139-146 mEq/l
Hb	13.6	11.0-15.0 g/dl	K	5.6	3.7-4.8 mEq/l
Hct	39.3	34.0-44.0 %	Cl	103	101-109 mEq/l
Plt	23.3	$11.0-44.0 \times 10^4 / \mu$ l	Ca	9.2	8.5-10.2 mg/dl
			CRP	< 0.1	< 0.50 mg/dl
TP	7.1	6.7-8.3 g/dl	T-cho	183	120-220 mg/dl
Alb	4.4	3.8-5.3 g/dl	LDL-cho	93	70-139 mg/dl
BUN	12.2	8-20 mg/dl	CK	125	29-203 IU/l
Cr	0.48	0.6-0.9 mg/dl	AMY	69	40-130 IU/l
UA	3.8	3.0-5.5 mg/dl	BS	89	70-110 mg/dl

表2 甲状腺機能検査

		基準値			基準値
TSH	6.47	0.5-5.0 uIU/ml	FT ₄	0.99	1.0-1.7 ng/dl
FT ₃	4.10	2.3-4.3 pg/ml	IGF-1	169	95-437 ng/ml
ACTH	6.5	7.2-63.3 pg/ml	LH	0.1	mIU/ml
FSH	2.6	mIU/ml	TBG	22.1	12.0-18.0 ug/ml
S-コルチゾール	9.5	4.5-21.1 ug/dl	Tg	1,057	0.0-32.7 ng/ml
抗 TPO 抗体	≤ 5.0	0.0-15.9 IU/ml	抗 Tg 抗体	15.9	0.0-27.9 IU/ml
TRAb	< 0.3	0.0-1.24 IU/L			

著明に高く、軽度の甲状腺機能低下と Tg 値の著明高値を認め精査目的のため入院となった。抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体、TRAb などの甲状腺自己抗体はいずれも陰性であった。身体理学所見では、びまん性の甲状腺腫大（右葉長径 80mm × 横径 33mm, 左葉長径 78mm × 横径 33mm）を認めた。しかし、甲状腺機能低下を示す臨床兆候はなかった。入院時の血液検査では、LDH, GOT の上昇、総コレステロールの上昇やクレアチニンキナーゼの上昇などは認めなかった。TRH 負荷試験では、TSH の前値 7.8 μ U/ml, 5 μ g/kg TRH 静注後 30 分で 36.4 μ U/ml, 60 分で 33.8 μ U/ml, 90 分で 28.7 μ U/ml, 120 分で 21.3 μ U/ml であった。

甲状腺超音波像（図 1）で、両葉・峡部はびまん性の腫大を認めた。内部エコーレベルは低下し、不均一で粗造であった。また、血流の亢進を認めた。頭部 MRI 検査では、明らかな異常所見を認めなかった。

甲状腺 ¹²³I シンチグラフィでは摂取率が、¹²³I カプセル投与 4 時間後で 65% と高値であった（図 2）。パークロレイト放出試験では、¹²³I カプセ

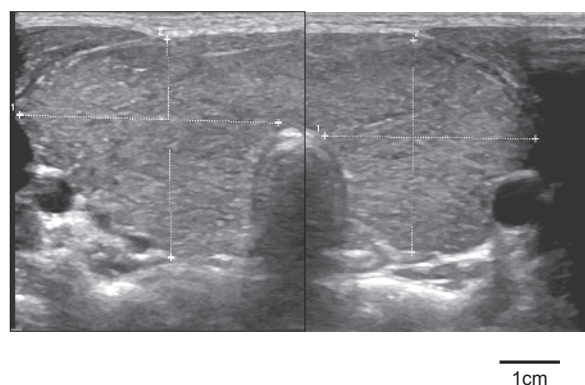


図1 甲状腺超音波像

ル内服 4 時間後に 0.4g KClO₄ を経口摂取し、その 60 分後（¹²³I 内服 5 時間後）の摂取率が 49.5%、120 分後の摂取率が 42.0% であり、パークロレイトによる放出率はそれぞれ 23.9% と 35.4% と計算され、いずれも陽性であった（放出率 20% 以上の場合に放出試験陽性と判定）。50% 以上は完全型であるので、この症例は不完全型の甲状腺ホルモン合成障害と診断した。

甲状腺腫性クレチン症と診断し、LT₄ 製剤による補充療法を開始した。原因として TPO 異常症

が疑われたため、インフォームドコンセントを母親から得たのちに、TPO 遺伝子解析を行った。

DNA を断片化後、DUOX2, DUOXA2 などの翻訳領域を Sure Select Target Enrichment System で濃縮し、次世代シーケンサーMiSeq

(150bp ペアエンド) で解析を行った。その結果、1) c.670_672del, p.D224del と 2) c.820-2A >G の変異をそれぞれヘテロ接合性に認めた。また、母・兄および姉の遺伝子解析を同時に行った(父親は母の同意が得られず未検査)。その結果、母と姉に 1) のヘテロ接合体を認めた(表 3)。家族の甲状腺機能検査は Tg, 抗 TPO 抗体を含めて、母, 兄, 姉ともに正常であった。

考 察

甲状腺腫大ではまず、触診にて、びまん性・結節性・痛みの有無・表面の性状や硬度・癒着の有無・さらに甲状腺周囲のリンパ節の腫大などをチェックする。これらの所見と身体所見、血液検査などから甲状腺機能を評価し診断を進める。甲状腺腫大の原疾患としては、慢性甲状腺炎やバセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患が多い²⁾。これらの疾患では、甲状腺機能は正常を示すもの、機能低下のあるもの、機能亢進になるものなど様々である。そのため、血液検査にて甲状腺機能検査を実施し、鑑別を進めていく。さらに、甲状腺自己抗体の測定を行う。

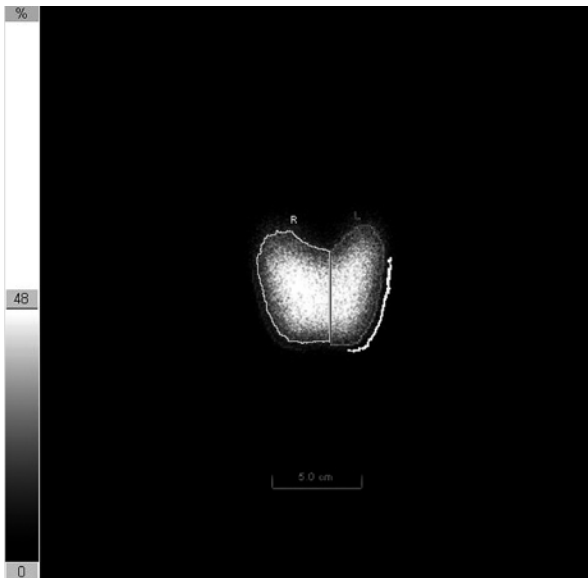
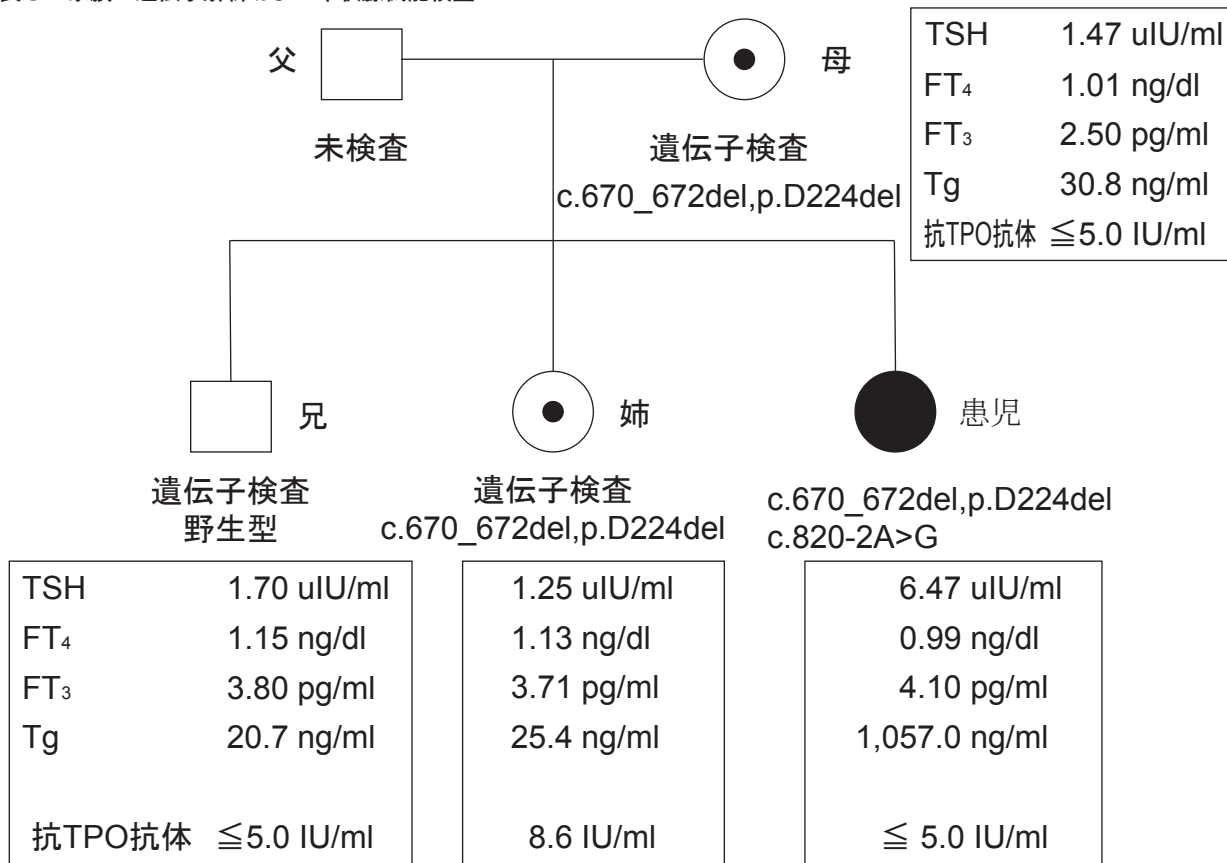


図2 甲状腺シンチグラムとパークロレイト放出試験

表3 家族の遺伝子解析および甲状腺機能検査



ところで、甲状腺機能低下症に甲状腺腫大をどの程度認めるのか、H22年の国立成育医療センター研究所に登録された、小児慢性特定疾患の甲状腺機能低下症は5,525人おり、そのうち5,493人は甲状腺腫を伴わなかった³⁾。今回の症例のように機能低下症に甲状腺腫を認めることは少ないということがわかる。今回の我々の症例では、甲状腺腫大を契機に発見され、血液検査にて軽度の甲状腺機能低下症を認めた。甲状腺自己抗体陽性であれば、慢性甲状腺炎が疑われたが、甲状腺自己抗体陰性であった。さらに、著明な甲状腺腫大を伴っており、稀な症例であると考えられた。

先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング検査として、MSがある。MS偽陰性例は1992年～2000年の間に本邦で35例の報告がある⁴⁾。そのうちの27例(77%)がTSH遅発上昇型クレチン症であった。また、1990年～2006年の調査では、MS偽陰性のTSH遅発上昇型クレチン症は21例、軽症クレチン症は44例であり、甲状腺腫大を合併していたのは65例中4例(6%)と少なかった⁵⁾。今回の症例は、MS偽陰性であった。さらに、MS偽陰性例は1歳までに見つかることが多いが、診断時に8歳と年長児であり、比較的稀な症例と思われる。

TSH遅発上昇型クレチン症は、甲状腺ホルモン合成障害によるものが多い。合成障害の原因としてはNIS遺伝子やTPO遺伝子異常によるヨード有機化障害がある。TPO異常症がその主要な原因である。甲状腺は正常または過形成の組織像を示す。血液検査では、甲状腺ホルモンの減少とTSHの高値、Tgの異常高値を認める。TPO異常症の重症度は、TPOの発現や蛋白構造に関係する。まずホルモン合成が行われる濾胞腔に接する細胞膜上で、どの程度TPOが発現するかに関係する⁶⁾。TPOの発現に関しては、甲状腺組織の電子顕微鏡が参考になる。また、発現したTPO蛋白の構造異常にも関係がある。構造変化により活性を失う⁷⁾。これは構造変化によりTPOがヘムに結合出来ない事やTPOが基質としてTgやヨードに結合できない事などが関与している⁸⁾。

甲状腺腫大にTg高値を認めたため、我々はヨード有機化障害を当初より疑った。そのため、パークロイト放出試験が必要であった。過塩素酸塩はヨードより甲状腺への親和性の高い ClO_4^- となる。そのため甲状腺に摂取され無機ヨード

プールを占拠する。それにより有機化されていないヨードを放出させるとともに、再集積を阻害する。したがって、ヨード有機化障害が存在する場合には、甲状腺部のカウントが急速に減少する。1時間後または2時間後の放出率が20%以上の場合に、陽性と判定できる。今回は、1時間後の放出率が23.9%、2時間後の放出率が35.4%であったため、ヨード有機化障害が確定診断できた。次に、ヨード有機化障害の原因として、TPO遺伝子解析を依頼した。遺伝子解析において、c.670-672del, p.D224delとc.820-2A>Gのヘテロ変異を2か所認めた。これらは今までに報告のない新規変異であった⁶⁾⁻¹²⁾。次に、母・兄および姉の遺伝子解析を行った。母と姉にc.670-672del, p.D224delのヘテロ接合体を認めた。この結果を踏まえると、次の3つが考えられる。(1)父に変異がある。(2)父には変異がなく、患者で父アリルに新生変異が生じた。(3)父には変異がなく、患者で母アリルに新生変異が生じた。(1)と(2)の場合は複合ヘテロ接合、(3)の場合は1つのアリルに2つの変異(単純ヘテロ)となる。TPO異常症は劣性疾患であり、両親とも保因者である(1)の可能性が高いと考えられた。

我々の症例では、このTPO遺伝子変異がどのようにTPO蛋白の発現や機能に影響を与えるかの解析は行っていない。甲状腺腫大が見つかった年齢が8歳と年長であることより、ホルモン合成障害は軽症であったと考えられた。ただ、患児の成長とともにホルモン需要量が増加し、供給量を超えてしまった結果、代償性に甲状腺腫大が進行したのであろう。

患児は思春期を迎える直前であり、巨大な甲状腺腫を認めたため、TSH抑制効果を期待して LT_4 製剤の適応と考えた。投与開始5ヵ月後には、甲状腺のサイズの縮小を認めた。甲状腺エコーでも、サイズの縮小を認め、エコーレベルもほぼ正常に改善を認めた。また、血液検査で、甲状腺機能は正常化した。Tg値は、治療開始2ヵ月後までは減少傾向であった。しかし、それ以降は300ng/ml前後で推移している。これは、 LT_4 製剤によりTSHが改善し、それに伴いTgが下がり甲状腺腫大が縮小したことを示している。しかしTgが一定以下には改善せず、甲状腺に蓄積しているのは、TPOの変異が関与していると考えられるが、組織検査をしていないため推測の域

を出ない。またホルモン合成障害で甲状腺増殖刺激免疫グロブリンが高率に検出されるという報告もあるが、今回は測定できていない。

おわりに

我々は、思春期前の8歳という年長児で、甲状腺腫大を契機に発見された甲状腺腫性クレチン症を経験した。Tg高値を認めたため、パークロレイト放出試験を行った結果、ヨード有機化障害を確定できた。遺伝子解析では、今までに報告のないTPO遺伝子の新たな異常を認めた。今後、変異遺伝子により生み出される変異蛋白の発現や機能を検討していく予定である。

LT₄製剤投与にて、甲状腺腫の改善を認めている。しかし、悪性を含め甲状腺腫瘍発生の報告があるため、今後の注意深い経過観察が必要である。

●文献

- 1) 原田正平：軽症クレチン症。日本マス・スクリーニング学会誌 14 (2) : 39, 2004.
- 2) 藤原真子, 網野信行, 宮内昭, 他：甲状腺腫大を主訴に受診した小児の甲状腺疾患。日本内分泌学会雑誌 87 (1) : 342, 2011.
- 3) 成育医療研究センター研究所 成育政策科学研究部, 平成22年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の全登録数」, <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann22/shoumann22.htm> [accessed 2013年6月5日]
- 4) 猪股弘明, 青木菊磨, 黒田泰弘, 他：新生児マススク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の全国調査。平成11年度高厚生科学研究所「マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究」報告書 295-298, 2000.
- 5) 小児慢性特定疾患治療研究事業, 新生児マススクリーニング以外で発見された対象疾患患児に関する研究, <http://www.nch.go.jp/policy/10html/04/masul.html> [accessed 2013年6月5日]
- 6) 梅木一美：甲状腺ペルオキシダーゼの分子異常。日本臨床 63 (10) : 24-29, 2005.
- 7) 前坂機江, 安達昌功, 大瀧幸哉, 他：甲状腺ペルオキシダーゼ遺伝子変異によるヨード有機化障害の1例。ホルモンと臨床 (0045-7167) 46 (11) : 971-976, 1998.
- 8) 小谷富男, 梅木一美, 原田正平, 他：甲状腺ペルオキシダーゼ遺伝子変異による部分的ヨード有機化障害を示した3兄妹。ホルモンと臨床 (0045-7167) 51 : 72-79, 2003.
- 9) Ris-Stalpers C, Bikker H: Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. Mol Cell Endocrinol. 30 : 322 (1-2) : 38-43, 2010.
- 10) Tajima Toshihiro, Tsubaki Junko, Fujieda Kenji: Two Novel Mutations in the Thyroid Peroxidase Gene with Goitrous Hypothyroidism. Endocrine Journal (0918-8959) 52 (5) : 643-645, 2005.
- 11) 小谷富男, 大滝幸哉：TPO遺伝子解析。Modern Physician (0913-7963) 15 (6) : 819-822, 1995.
- 12) 梅木一美, 荒武八起, 岡山昭彦, 他：甲状腺ペルオキシダーゼ分子異常の解析における1塩基多型の有用性。臨床化学 (0370-5633) 33 : 133, 2004.