

原 著

# 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング陽性者の 追跡調査

## — 永続性先天性甲状腺機能低下症は予想できるか —

岡山赤十字病院 小児科

吾郷 祐子, 廻 京子, 脇地 一生, 梶原 佑子,  
今城 沙都, 宮井 貴之, 後藤振一郎, 井上 勝

(令和3年8月18日受稿)

### 要 旨

先天性甲状腺機能低下症 (Congenital hypothyroidism, 以下 CH) は, 新生児マス・スクリーニングの中で患者数は最多であり, 早期介入で身長や知能予後を改善することができる。また, CH は様々な病型が存在し, 予後も異なるがその予測は容易ではない。今回我々は, マス・スクリーニングを契機に CH と診断された患者を対象とし, 予後について, 診療録を用いて後方視的に検討した。3歳まで診療継続していた症例では, 一過性 CH と永続性 CH に分類し, 精密検査時データや臨床経過を比較検討した。結果は, 一過性 CH が15人, 永続性 CH 9人, 一過性高 TSH 血症 6人だった。一過性 CH と永続性 CH では, 精密検査時の TSH, 大腿骨遠位端骨端核の出現の有無, 3歳までのレボチロキシン投薬量増量の有無, 休薬前の投薬量で有意差を認め, 精密検査時の TSH 高値, 大腿骨遠位端骨端核の出現無, および加療中に投薬量増量を要した症例は, 永続性 CH への移行を予測できることが示唆された。

**Key words** : permanent congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism, newborn screening

### 緒 言

先天性甲状腺機能低下症 (Congenital hypothyroidism, 以下 CH) は, 胎児期や周産期に生じた甲状腺の形態または機能異常により, 甲状腺ホルモン産生不足または, 作用不全をきたす疾患の総称である。乳児期早期までに CH と診断されず甲状腺ホルモンが不足した場合, 成長障害や神経発達障害を来すおそれがある。CH は新生児マス・スクリーニング対象疾患の一つであり, 対象疾患の中では患者数は最も多く, 近年日本での発見頻度は1,500~1,600人に1人と報告されている<sup>1)</sup>。CH のマス・スクリーニングは, 日本では1979年から開始されており, 1994~1999年度の全国調査でも知能予後の改善が証明されている<sup>2)</sup>。

CH は甲状腺機能低下の持続期間により, 永続性に治療が必要なもの (永続性 CH) と経過中に

治療を中止できるもの (一過性 CH) に分類される。病歴や精密検査時の検査所見で CH の原因が判明することもあるが, 多くは原因を特定できず治療が優先される<sup>3)</sup>。そして, 治療を開始した場合, 3歳以降に甲状腺剤を中止し, 甲状腺機能の再評価を行うことが推奨されている<sup>4)5)</sup>。仮に, 生後早期に予後予測できた場合, 保護者にとっての負担軽減につながるが, 初診時の所見とその後の臨床経過の関連を検討した報告は少ない。

今回, 新生児マス・スクリーニングをきっかけに CH と診断された患者の臨床経過, 予後の解析を行った。

### 対 象 と 方 法

2012年5月1日から2021年5月1日までに, 新生児マス・スクリーニングにより先天性甲状腺機能低下症が疑われ, 岡山赤十字病院小児科を受診

した患者を対象とした。

方法は、電子診療録を用いて後方視的に検討した。3歳まで診療継続していた症例に関しては、3歳に達した時点でレボチロキシナトリウム水和物 (Levothyroxine sodium hydrate, 以下 LT4) を休薬し、2週間後と4週間後に TSH と FT4 を測定した。TSH の上昇がみられた場合は、永続性 CH と診断し、内服を再開した。休薬後の TSH 上昇がなければ、一過性 CH と診断した。永続性 CH と一過性 CH については、出生体重、在胎週数、マス・スクリーニングの TSH、精密検査時 TSH、精密検査時 FT4、大腿骨遠位端骨核出現の有無、甲状腺疾患の家族歴、3歳までの LT4 増量の有無、治療開始時と休薬前の LT4 内服量について比較検討を行った。統計学的処理については、大腿骨遠位端骨核出現の有無、甲状腺疾患の家族歴、投薬量増量の有無について、Fisher の正確確率検定を用いた。出生体重、在胎週数、3歳時点での身長について Student の t 検定で評価した。それ以外は Mann-Whitney の U 検定を用いた。なお、本研究は岡山赤十字病院医療倫理委員会の承認を得て実施した。

## 結 果

期間内に新生児マス・スクリーニングをきっかけに CH を疑われ受診した患者は40人であった。40人のうち転居などで経過を追えなかった4人を除いた36人 (男児20例, 女児16例) を分析した。36人中6人は一過性高 TSH 血症であり、治療開始することなくフォローを終了した。残りの30人は、LT4 内服治療を開始されていた。30人中6人

は3歳未満であり、残りの24人は3歳に達した時点で、LT4 を休薬し、甲状腺機能の再評価を行っていた。その結果は、一過性 CH 15人、永続性 CH 9人であった (図1)。先天性中枢性甲状腺機能低下症や先天性甲状腺機能亢進症は0人であった。

永続性 CH と一過性 CH については、出生体重、在胎週数、マス・スクリーニングの TSH、精密検査時 TSH、精密検査時 FT4、大腿骨遠位端骨核出現の有無、甲状腺疾患の家族歴について比較検討を行った (表1, 表2, 表3)。精密検査時の TSH、精密検査時の大腿骨遠位端骨核出現の有無、3歳までの投薬量増量の有無で有意差を認めた。

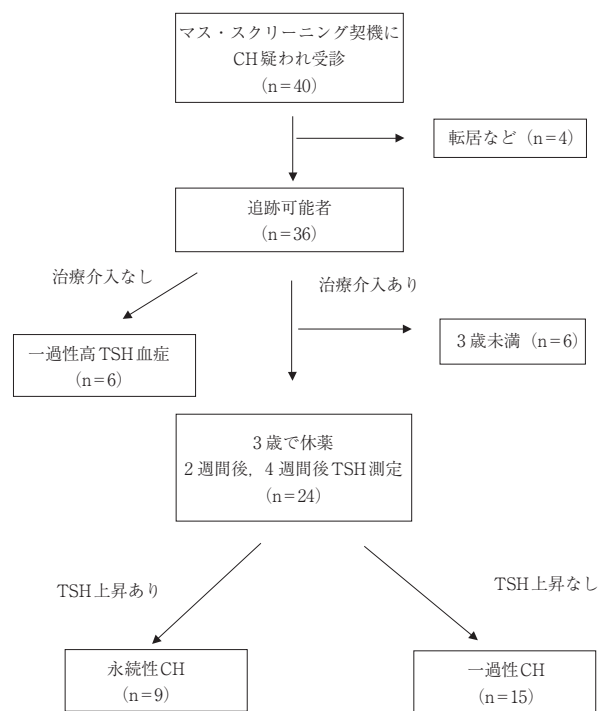


図1 研究参加者の概要

表1 永続性 CH と一過性 CH の比較 (Median (range) Mann-Whitney U 検定)

	永続性 CH (n = 9)	一過性 CH (n = 15)	p 値
マス・スクリーニング TSH (μIU/mL)	26.5 (11.7-500)	12.9 (10.4-21.8)	0.0836
精密検査時 TSH (μIU/mL)	32.7 (10.69-500)	9.86 (6.38-44.86)	0.0055
精密検査時 FT4 (ng/dL)	1.33 (0.82-1.70)	1.10 (0.40-1.61)	0.1071

表2 永続性 CH と一過性 CH の比較 (Mean ± SD Student の t 検定)

	永続性 CH (n = 9)	一過性 CH (n = 15)	p 値
出生体重 (g)	2,930 ± 439	2,703 ± 497	0.2896
在胎週数	39週 1日 ± 9日	38週 2日 ± 12日	0.2483

( $p=0.0055$ ,  $p=0.0168$ ,  $p=0.0013$ ) 在胎週数, 出生体重, 甲状腺疾患の家族歴, 精密検査時のFT4では有意差を認めなかった. また, 治療中の投薬について更に検討を重ねたところ, 永続性CHでは9人全員が3歳までに複数回増量が行われていた(表3). 一過性CHでは15人中5人が投薬量を増量されていたが, 全員1回のみ増量であった( $p=0.0001$ ) (表4). 予後評価としての3歳時点での身長は, 永続性CHで平均値91.3cm ( $-0.52SD$ )であった. 永続性CHと一過性CHとの間で有意差は認めなかった ( $p=0.7973$ ) (図2).

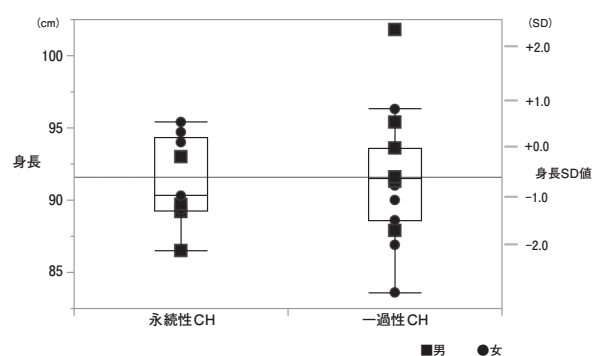
## 考 察

本研究では, CHの診断が確定した30人(一過性高TSH血症6人と, 3歳以降に永続性CHか一過性CHか評価された24人)のうち永続性CHは9人だった. 出生早期の検査で永続性CHと一過性CHで有意差を認めたのは, 精密検査でのTSHとX線での大腿骨遠位端骨核出現の有無だった. また, 経過中に有意差を認めたのは, LT4増量回数と休薬前の投薬量だった.

大腿骨遠位端骨核出現が見られなかったものは3人であり, 全員永続性CHの転帰をたどった. 3人のうち, 2人はマス・スクリーニングでTSH高値のため即精査となっており, 残りの1人は21trisomyを基礎疾患として有していた. 大腿骨遠位端骨核の出現がない場合, 胎児期の甲状腺ホルモンが不足しており, 先天性CHの中でも重症と判断される<sup>6)</sup>. 今回精密検査時の重症度判定項目<sup>7)</sup>の中で, 永続性CHと一過性CHの比較で有意差を認めたのは, 大腿骨遠位端骨核出現の有無

のみであり, 胎生期のホルモン不足は永続性CHと関連することが示唆された. またTSHはCHの診療ガイドライン<sup>7)</sup>上ではCH診断時の重症度判定項目には含まれていない. しかし, 一過性CHと永続性CHで有意差を認めており, 長期的な転帰を予測する指標となりうると考えられた.

治療中のLT4投薬量の変化については, 一過性CHでは15人中5人のみ投薬量が増量されていた. 増量回数も5人全員が1回のみであった. その一方で, 永続性CHでは9人全員が複数回増量されていた. 今回観察した新生児期から3歳までの間は体重増加が著しいため, 成長にともない体重あたりの投薬量は自然と減少する. このため, LT4内服を生涯必要とする永続性CHでは, 体重増加に伴い複数回のLT4増量を行う必要があったと考えられた. 休薬前の投薬量に関しても, 3



	永続性 CH (n = 9)	一過性 CH (n = 15)	p 値
身長 (cm)	91.3±2.86	91.7±4.19	0.7973

図2 3歳時点の永続性CHと一過性CHの身長の比較 (Mean ± SD Student の t 検定)

表3 永続性CHと一過性CHの比較 (Fisherの正確確率検定)

	永続性 CH (n = 9)	一過性 CH (n = 15)	p 値
甲状腺疾患の家族歴あり	2人	3人	0.8967
大腿骨遠位端骨核出現なし	3人	0人	0.0168
3歳までにLT4投薬量増量あり	9人	5人	0.0013

表4 永続性CHと一過性CHの3歳までのLT4投与量の比較 (Median (range) Mann-Whitney U 検定)

	永続性 CH (n = 9)	一過性 CH (n = 15)	p 値
増量した回数	4回 (1-6回)	0回 (0-1回)	0.0001
開始時の投薬量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	5.1 (3.3-15.0)	5.0 (2.5-10.0)	0.5111
休薬前の投薬量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	3.3 (1.1-5.2)	1.5 (1.0-2.7)	0.0060

歳時のLT4内服量が1.60 $\mu$ g/kg未満の場合、感度78.2%、特異度94.7%で一過性CHであるという寺下らの報告<sup>8)</sup>があるが、本研究でも、一過性CHの休薬前の投与量の中央値は1.5 $\mu$ g/kgであり概ねこれに合致していた。

0歳のCH診断時に病型鑑別は容易ではなく、精神運動発達の予後を考慮すると、病型評価よりも補充療法が優先される場合が多い<sup>9)</sup>。これは、甲状腺ホルモンが不足した場合、身長と知能予後に影響をきたす可能性があるからである<sup>10)</sup>。本研究では、3歳時点での永続性CHの身長SD値の平均値は-0.52SDであり、身長予後は良好だった。このことより、CHのマス・スクリーニングの効果は十分あると考えられた。

本研究では当院でこの10年間にマス・スクリーニング契機に受診したCH40人のうち転居などで追跡できなかった4人と一過性高TSH血症の6人を除いた30人を検討した。厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況によると、岡山市でマス・スクリーニング契機にCHと診断された患者は2016年～2019年の4年間では5.5人/年だった<sup>1)</sup>。したがって、10年間に岡山市でCHと診断された患者の一定数を検討できたと考えられる。

本研究の限界として、調査時に3歳に到達しておらず帰結を評価できていない患者がいることが挙げられる。また、今回の研究では早産児や出生体重2000g以下の症例数が少なく十分な評価ができていないと考えられる。

CHは早期に適切に治療された場合は、精神運動発達や成長発達は予後良好とされる場合が多い。しかし、永続性CHとして治療継続された症例に加え、一過性CH、一過性高TSH血症と診断された症例の長期予後について、検討を続けていく必要がある。

## 結 論

CHのマス・スクリーニングから3歳までの臨床経過と予後を検討した。精密検査時にTSH高値、大腿骨遠位端骨核出現なし、経過中にLT4を複数回増量された場合、永続性CHの転帰をたどる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況（平成30年度）。特殊ミルク情報 55：100-103, 2019.
- 2) 猪股弘明, 青木菊麿他：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 13：27-32, 2003.
- 3) Gu YH, Kato T, et al：Time trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. *J. Pediatr.* 157：153-157, 2010.
- 4) Parazzini C, Baldoli C, et al：Terminal zones of myelination：MR evaluation of children aged 20-40 months. *Am. J. Neuroradiol.* 23：1669-1673, 2002.
- 5) Eugster EA, LeMay D, et al：Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 144：643-647, 2004.
- 6) Wasniewska M, De Luca F, et al：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.* 149：1-6, 2003.
- 7) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会, 日本マス・スクリーニング学会：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）<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>
- 8) 寺下太郎, 松本真明, 他：正所性甲状腺を有する先天性甲状腺機能低下症の臨床像解析。日本内分泌学会雑誌 95：383, 2019.
- 9) 小泉美紀子, 庄司保子, 他：当科における先天性甲状腺機能低下症の病型診断結果と臨床経過の関連の検討。大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 31：7-12, 2015.
- 10) Adachi M, Asakura Y, et al：Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatr.* 92：698-703, 2003.

<Abstract>

**Follow-up survey for patients with positive results via mass screening for  
congenital hypothyroidism  
— Possibilities of prediction of permanent congenital hypothyroidism —**

Yuko Ago, Kyoko Meguri, Issei Wakiji, Yuko Kajiwara,  
Sato Imajo, Takayuki Miyai, Shinichiro Goto and Masaru Inoue  
Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Number of cases of congenital hypothyroidism (CH) is the highest in neonatal mass screening; and height and/or prognosis of intelligence of the patients can be improved by early intervention. CH indicates various disease types and different prognosis; however, it is difficult to predict which symptoms will develop. In this study, a retrospective review was conducted for prognosis of patients who diagnosed as CH during the mass screening according to medical records. For patients who continually had medical examinations by 3 years old, a comparison among data from detailed examinations; and clinical courses was implemented based on classification of transient and permanent

CH. The subjects in our study included 15 cases of transient CH; 19 of permanent CH; and six of transient hypothyroidism. Based on comparison between transient CH and permanent CH, there were statistical significances in TSH at the detailed examination, presence or absence of the distal femoral epiphyseal ossification center, experience with increased dose by 3 years old, and applied dose before withdrawal period. Our results raised the possibility that the clinical course can be predicted to some extent based on the clinical outcomes of detailed examinations and treatment progress.