

1例はLBWであった。C群の8例中4例は成熟児、1例はLBW、1例はVLBW、2例はELBWであった。(図1)

#3 母体甲状腺機能異常群の解析結果

母体に甲状腺異常のみられた症例は7例あった。体重別内訳では成熟児5例、LBW1例、VLBW1例であった。疾患別

内訳は、母体バセドウ病6例、母体橋本病1例であり、検査結果パターン別では母体橋本病の1例とVLBWの1例は血清FT4低値(C群)を認めた。残りの5例は全例がFT4正常でTSHのみ高値(B群)であり、且つこの5例中3例は血清TSHが $30\mu\text{U/ml}$ 以上の高値を認めた(図1)。また

表1 出生体重別分類

	成熟児	LBW	VLBW	ELBW	計
A群 持続性	3	1		1	5
一過性			1	1	2
不明				1	1
計	3	1	1	3	8
B群 持続性		1			1
一過性	3	3	1	1	8
死亡例	1				1
ヨード	3	1			4
母体	4	1			5
計	11	6	1	1	19
C群 持続性			1	3	4
一過性	1	3	3	5	12
死亡例	4	1		4	9
ヨード	4	1	1	2	8
母体	1		1		2
計	10	5	6	14	35
小計	24	12	8	18	62
(%全出生数)	(0.45%)	(2.19%)	(3.94%)	(11.0%)	(0.99%)
検査施行数	5376	548	203	163	6290

略字：ヨード＝ヨード暴露、母体＝母体甲状腺機能異常

表2 病態別平均値(出生体重、TSH、FT4)

	出生体重(g)	血清TSH($\mu\text{U/ml}$)	血清FT4(ng/dl)
A群	1756 \pm 1153	143 \pm 73	0.33 \pm 0.20
B群	2261 \pm 813	19.9 \pm 5.6	1.39 \pm 0.37
C群	1440 \pm 904	3.2 \pm 2.7	0.45 \pm 0.21
ヨード暴露	2341 \pm 953	7.9 \pm 7.9	0.93 \pm 0.51
母体甲状腺機能異常	2485 \pm 654	29.3 \pm 23.2	1.18 \pm 0.50
死亡例	1941 \pm 1151	4.6 \pm 5.2	0.49 \pm 0.36

TSH 高値を認めた B 群の 5 例中 4 例は母体プロピルサイオウラシル(PTU)内服例(内服量は 50-150mg/day)であったが、4 例ともに明らかな症状はなく、生後 1-2 ヶ月後には TSH 及び FT4 が正常化した。残りの 1 例は母体が PTU 及びチアマゾール(MMI)を内服していた。成熟児であったが臍帯血 TRAb 85.6%と高値であった。こ

のため生後より約 9 ヶ月間 LT4、PTU を投与したところ TSH 及び FT4 が正常化した。

#4 死亡例の解析結果

マススクリーニングで異常を指摘された後に死亡した症例は 10 例であった。成熟児では多発奇形 2 例、染色体異常 2 例、髄膜炎 1 例の計 5 例、低出生体重児では

TSH(μU/ml)

図1 対象症例の内訳

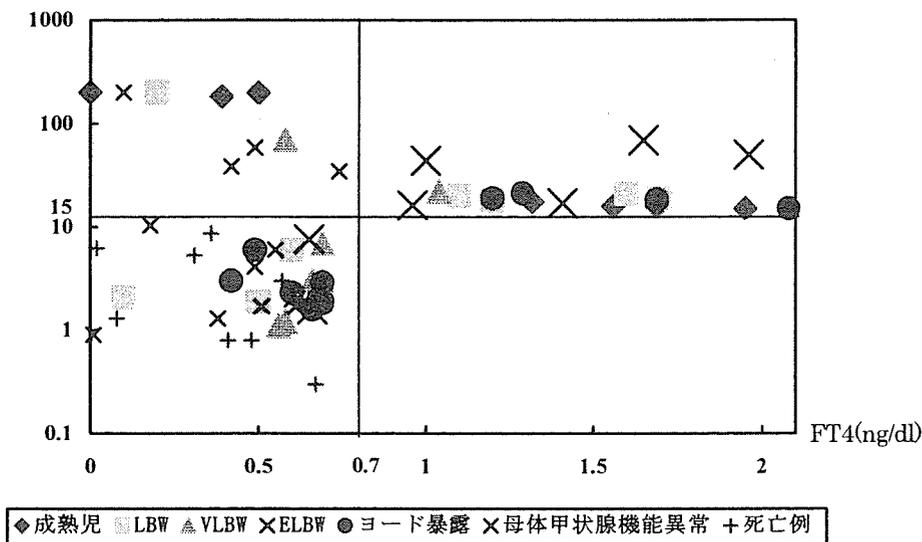
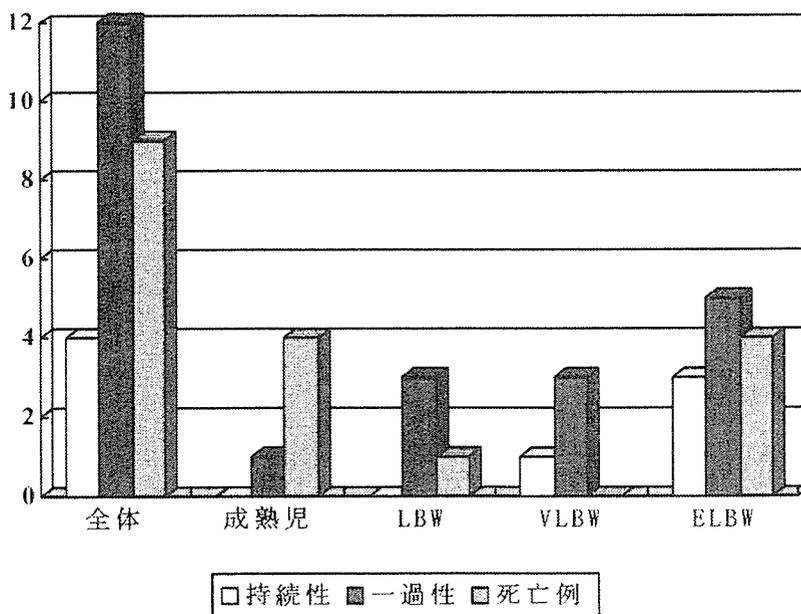


図2 合併症なし C 群(FT4 のみ低値群)の内訳(症例数)



複雑心奇形 1 例、壊死性腸炎 2 例、頭蓋内出血(および多臓器不全)2 例の計 5 例であった。また死亡症例 10 例中 9 例が検査結果パターンは C 群に属していた。すなわち C 群 25 例中 9 例(36%)を死亡症例が占めていたことになる。

#5 合併症のない群の長期経過

ヨード暴露 12 例、母体甲状腺異常 7 例を除く 43 例の長期経過を検討した。体重別内訳は成熟児 12 例、LBW 9 例、VLBW 6 例、ELBW 16 例であった。また、検査結果別パターンでは A 群(TSH 高値、FT4 低値)8 例、B 群(TSH のみ高値)10 例、C 群(FT4 のみ低値)25 例であった(表 1)。さらにそれぞれ一過性と持続性に分けた。一過性は、治療を施行せずに値の正常化を確認した群、もしくは甲状腺剤投与により FT4 が正常化し、その後甲状腺剤投与を漸減中止できた群とした。持続性は、甲状腺機能を正常に維持するために甲状腺剤を投与し、現在も継続投与されている群とした。(表 1)。

A 群の 8 例は全例ヨード暴露及び母体甲状腺機能異常の影響がなく、血清 TSH 値の平均は他群に比べて高値を示した(表 2)。成熟児 3 例、LBW 1 例、ELBW 1 例は後の検査で原発性甲状腺機能低下症と診断され、甲状腺剤内服治療を施行されている。VLBW の 1 例と ELBW の 1 例は、一時的に甲状腺剤投与を開始したものの、経過フォロー中に投与を中止され、中止後も正常甲状腺機能を維持し、引き続き経過観察中である(なお、ELBW の 1 例は海外転居により追跡不能)。

B 群は、他群に比べ出生体重の大きい症例が多く、平均出生体重が最も大きかった。

(表 2)。また 10 例(うち 1 例は死亡例)中 8 例が、3 ヶ月以内に TSH が自然に正常化し、以降再上昇を認めなかった。残りの 1 例は LBW で、生後 1 ヶ月での TRH 負荷試験で過大遷延反応を示し甲状腺剤投与を開始した。投与後に TSH が正常化

したものの内服継続中で、今後病型精査施行予定である。

合併症のない 43 例中 25 例(約 58%)が C 群であった。C 群は成熟児、LBW、VLBW、ELBW のそれぞれ約 41、44、66、75%を占め、体重が小さいほど占める割合が大きかった。また、合併症のない C 群の平均出生体重は全グループ中最も小さかった(表 2)。一過性群は全例で、マススクリーニング検査後に当院で施行した精密診査時に血清 FT4 値の上昇を認めており、治療を施行せずに甲状腺機能の正常化を確認した。一方、持続性群の内訳は VLBW 群 1 例、ELBW 群 3 例で、いずれの症例も甲状腺剤投与後は適切な甲状腺機能を保ち、甲状腺剤増量の必要なく経過観察中である。

【考察】

クレチン症の新生児マススクリーニングが開始されて以来、クレチン症の早期発見、早期治療による長期予後の改善は周知の通りである。一方でクレチン症マススクリーニングで、一過性甲状腺機能低下症^{7,8)}などの病態が明らかとなっている。その中でも早産児、低出生体重児では、原発性甲状腺機能低下症を除き、マススクリーニングにおける甲状腺機能異常の解釈、検査、治療には一定の見解に乏しい。

検査結果別の解析では、A 群 8 例中 5 例は原発性甲状腺機能低下症の診断で、ガイドライン^{9,10)}に沿った治療が行われている。一方で経過中甲状腺剤投与が中止可能であった VLBW 及び ELBW 各 1 例がこのグループに含まれており、適切な治療と注意深い観察が重要である。

次に、B 群は他群に比べて出生体重が大きい傾向がみられた。ヨード暴露や母体甲状腺機能異常を認めず、TSH 値が自然低下した症例は、一過性高 TSH 血症と考えられた。一方、甲状腺剤内服の継続が必要であった LBW の 1 例で軽症クレチン症例を認めたが、

注意深い評価が重要と考えられた。また母体甲状腺機能異常症例では、B群の異常を示す症例が多かった。母体甲状腺機能異常症例では、母体のもつ疾患や母体の甲状腺機能、母体の薬剤内服状況等が、出生後の児の甲状腺機能に影響が与えられることが報告されている¹¹⁾。今回の対象症例は1例を除き一過性の異常であったが、出生前より母子の状態把握に努め、予想される甲状腺機能異常に対して適切な管理を施行することが重要である。

TSHが正常でFT4のみ低値を示すC群の特徴として以下のことがあげられる。①死亡症例を含めた病態が重症な症例が多いこと、②超低出生体重児を中心とする未熟児が多いこと、である。死亡症例を含めた重症例での低FT4血症の原因として、新生児期での重症疾患により全身状態の悪化に伴った甲状腺ホルモン産生低下が考えられる^{12),13)}。また、今回の検討で、明らかなヨード暴露(手術施行例、カテーテル挿入例)があったと考えられた群で、低FT4症例を多く認めた。新生児期早期に施行された外科手術、臍カテーテル挿入時のイソジン消毒等によるヨード過剰の報告がみられる。^{5),17),18)}。今後、尿中ヨウ化物イオン濃度測定等を参考に、適切な管理、治療が必要であろう。いずれも救命のための処置や全身集中管理を施行しており、全身状態の悪化に伴った甲状腺ホルモン産生低下が示唆された。

次に、FT4低値を認めた超低出生体重児を中心とする未熟児甲状腺機能の特徴として以下のことがあげられる。すなわち、a)出生直後でのTSHサージが低い^{14),15),16)}、b)甲状腺でのホルモン合成、分泌能の未熟性^{14),15)}、c)視床下部—下垂体—甲状腺系の未熟性(Negative feedbackの未熟性)^{12),14),15)}、d)出生前後に併発する疾患(呼吸窮迫症候群、動脈管開存症等の全身疾患)や低栄養状態^{12),13)}、である。特に未熟性の強いELBWのグループでは全ELBWの約11%がマススクリーニング検査異常を認め、その多くが

TSH上昇を伴わない低FT4血症の病態を呈したことは、上記病態が原因として考えられた。一方で、ELBWのうち3例はTSH高値かつFT4低値のA群に属し(うち1例は後に原発性甲状腺機能低下症と診断)、注意深い検査結果の解釈、その後の経過フォローが重要であると考えられる。また、全身の未熟性の強い早産低出生体重児では、出生後呼吸、循環を含めた全身集中管理が必要であり、全身状態の悪化に伴った甲状腺ホルモン産生低下も、低FT4の原因として考慮すべきであると考えられた。

FT4低値のみを呈するC群のうち、持続性に分類されたVLBW群1例、ELBW群3例は、甲状腺剤投与継続中であるが、経過中甲状腺剤の増量は必要とせず、全例体重増加にともなった相対的減量が可能となっている。これらの症例では中枢性甲状腺機能低下症の疑いはあるものの、未熟性にともなった一過性の甲状腺系機能低下の可能性も考えられ、注意深く経過観察中である。

今回の検討で神奈川県方式の新生児マススクリーニングでは、TSH上昇を伴わないFT4のみ低値群が多く発見されることがわかった。さらに、FT4のみ低値を示す症例には、重症死亡例や未熟性に伴う甲状腺機能低下疑いの症例が多く認められることがわかった。

文 献

- 1) 朝倉由美、立花克彦、諏訪城三.TSH・甲状腺ホルモン同時測定による新生児マススクリーニングで発見された中枢性甲状腺機能低下症8例の検討. 日本小児科学会雑誌. 104(1):55-63, 2000
- 2) 内山智明、横田行史、大山宜秀、他. 新生児TSH、FT4同時スクリーニングで発見される先天性中枢性甲状腺機能低下症. 日本マス・スクリーニング学会誌. 10(3):35-42, 2000
- 3) 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. 98(11):2000-2007, 1994
- 4) RP Rooman, MVL Du Caju, L. Op De Beeck, et al. Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr.* 155:211-215 1996
 - 5) 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. 99(6):1079-1085, 1995
 - 6) 猪股弘明. 新生児クレチン症マス・スクリーニングの現状と問題点. 日本小児科学会誌. 105(11):1191-1194 2001
 - 7) F Delange, J Dodion, R Wolter, et al. Transient hypothyroidism in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics* 92(6):974-976 1978
 - 8) SH LaFranchi, N R M. Buist. Transient Neonatal Hypothyroidism detected by Newborn Screening Program. *Pediatrics.* 60(4):538-542 1977
 - 9) 猪股弘明. 新生児クレチン症マススクリーニング: 診断の手引き. ホルモンと臨床 46(12):1077-1093 1998.
 - 10) クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会. 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年度版). 日本小児科学会雑誌. 102(7): 817-819 1998
 - 11) 柴山啓子、横田行史、風張幸司、他. バセドウ病の母親から生まれる一過性低T4(FT4)血症の病因、病態についての検討. *ホルモンと臨床.* 44(9):915-921 1996
 - 12) DA. Fisher, AH. Klein. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med.* 304:702-712 1981
 - 13) J Simpson, F L R. Williams, C Delahunty, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationship to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(3):1271-1279, 2005
 - 14) A G. van Wassenaer, J H. Kok. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: Changes in the first 24 hours of postnatal life *Seminrs in Neonatology* 9: 3-11 2004
 - 15) N Murphy, R Hume, H van Toor et al. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2824-2831 2004
 - 16) R Rapaport, SR. Rose, M Freemark. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risk of thyroxine treatment. *J Pediatr.* 139(2): 182-188 2001
 - 17) 原田正平、市原侃、松浦信夫. 生後1ヶ月児の乾燥血液濾紙中甲状腺刺激ホルモン・遊離サイロキシン値—周産期に使用されたヨード含有消毒剤の新生児甲状腺機能に与える影響の検討. 日本小児科学会雑誌. 95(7):1559-1564 1991
 - 18) G. Weber, MC Vigone, A Rapa, et al. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 79:F70-F72 1998

受付日: 平成17年 3月 16日

受理日: 平成18年 8月 31日

新生児 TSH、F-T4 スクリーニングの意義 —発見される中枢性甲状腺機能低下症の病態—

Significance of TSH and FT4 measurement in a neonatal screening program
—Pathophysiology of central hypothyroidism detected by screening—

松浦信夫¹⁾、柴山啓子²⁾

Nobuo Matsuura¹⁾, Keiko Shibayama²⁾

聖徳大学人文学部児童学科¹⁾、北里大学医学部小児科²⁾、

Department of Early Childhood Education, Seitoku University¹⁾, Department of
Pediatrics, Kitasato University School of Medicine²⁾

1. はじめに

第6回国際新生児マススクリーニング学会において、ランチョンセミナー「Significance of serum or dried blood free T₄ measurements in newborn period」を行った。この機会に TSH・FT₄新生児マススクリーニングのデータを整理し、その歴史、方法、成果などの概要を報告し、合わせて中枢性甲状腺機能低下症の病態について概説した。先天性甲状腺機能低下症新生児マススクリーニング(以下 CH マス)については、最近本誌に安達昌功先生の詳細な総説¹⁾があるので参照されたい。

2. TSH・T₄スクリーニング

CH マスは入江らによる濾紙血 TSH 測定法の確立に始まる²⁾。ついで、1975年 Dussault 等は濾紙血 T₄の RIA 法を確立し、カナダ国ケベック州でスクリーニングを始めた³⁾。その後北アメリカ、ヨーロッパを中心に急速に拡大し

ていった。本邦では1975年頃から入江らにより東邦大学で、ついで札幌市衛生研究所、大阪大学などにおいて試験的な検査が開始された。厚生省研究班が結成され、方法論などが検討され、最終的に1979年から行政レベルで全国実施されるようになった。

CH マスの方法は TSH 測定による原発性甲状腺機能低下症スクリーニングが一般的である。しかし、この場合中枢性甲状腺機能低下症の発見は不可能である。

中枢性甲状腺機能低下症をもスクリーニングする目的で札幌市並びに神奈川県において TSH・T₄同時スクリーニングが開始された。しかし、Thyroxine-binding globulin(TBG)異常が高頻度に見られ、偽陽性例が多く見られることになった⁴⁾。この解決のために、札幌市では濾紙血 TBG を同時に測定し、T₄/TBG 比を取り、これによる偽陽性例を減らす試みが行われた⁵⁾。

3. TSH・FT₄スクリーニング

1985年から3mm ディスク濾紙血 FT₄、FT₃ Radioimmunoassay(RIA)法が確立され、この方法に切り替えられた⁶⁾。さらに RIA から Enzyme immunoassay (EIA)、ついで Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)によって3mm ディスク1枚を用いた測定法も安定し、TBGの影響を受ける事も少ないことも明らかにされた。

<連絡先>

松浦信夫

〒271-8555 松戸市岩瀬 550

聖徳大学人文学部児童学科

Tel: 047-365-1711 Fax: 047-365-1711

e-mail: seimatsu@seitoku.ac.jp

4. スクリーニングの結果

我が国ならびに諸外国から報告された新生児 TSH・T₄ (FT₄) スクリーニングで発見された中枢性甲状腺機能低下症の頻度を表1に示した。

1) 発見頻度

札幌市における測定法毎の発見頻度及び神奈川県における発見頻度を表1に示した。この中には現在 L-T₄ で治療中の症例でまだ病型診断を終わっていない症例も含まれている。パセドウ病母親から生まれる、一過性中枢性甲状腺機能低下症⁷⁾は FT₄ スクリーニングで発見される重要な病態の1つである。治療が必要な症例ではあるが、一過性であるためこの頻度には含まれていない。

スクリーニング法およびそのカットオフ値により発見頻度は大きく異なっている。札幌市における今までの発見頻度は 1:33,381 である。しかし、方法が安定した FT₄ 測定のカットオフ値は RIA、ELIS 法共に 1.0ng/dl 以下である。一方、神奈川県は 0.7 ng/dl 以下を用いている。札幌市における FT₄ によるスクリーニングでは RIA 法で 1:25,061、ELIS 法で 1:23,711、平均すると 1:24,385 である。これに対し神奈川県の頻度は 1:87,632 であり、札幌市の約 1/3.6 である。

オランダ、アメリカのスクリーニング方法は後で述べるが、スクリーニングで発見される中枢性甲状腺機能低下症の頻度はオランダ 1:17,895、アメリカ 1:95,9332 である⁸⁻¹⁰⁾。

2) 発見される新生児の病態

札幌市、神奈川県におけるスクリーニング

で筆者らが経験した症例は8例である。

(1) 視床下部性単独甲状腺機能低下症

スクリーニング時、著しい低 FT₄ で発見される。スクリーニング時及び精検時における甲状腺機能、大腿骨遠位端骨核、治療開始前 TRH 試験の結果を表2、図1に示した¹¹⁾。全て男児でスクリーニング時の FT₄ 値(血清表示)は 0.74-0.07ng/dl に分布していた。TRH 負荷に対する TSH の反応は過剰遷延反応、遷延反応が主である¹¹⁾。

6例の発達には問題が無く、MRI 検査で間脳下垂体に異常は認めていない。ただ、最も検査所見で重症であった WS 例は病型診断時、L-T₄ 中止により T₄、FT₄、FT₃ は各々 1.1 μg/dl、1.3pg/ml、0.13ng/ml と著しく低下し、また TRH に対する PRL の反応は見られなかった。病型診断した残りの4例は年齢と共に症状は軽快し、L-T₄ 中止時の甲状腺ホルモンの低下は軽微になっていた。

(2) 複合不全：スクリーニング後に発見される症例との比較

GH 分泌不全を伴った症例は2例である。何れも男児で、スクリーニング時の低 T₄ は著名ではなく、経過を見ている内に低身長、低 T₄ 血症が明らかになった。症例 YY は8歳2か月から L-T₄、10歳6か月から GH 治療を行っている¹¹⁾。症例 MD は1歳8か月より L-T₄、5歳7か月から GH 治療を行っている¹²⁾。症例 YY はやや他動傾向はあるが、発達の遅れは認めていない。

新生児スクリーニング以外で診断された

表1. 中枢性甲状腺機能低下症の発見頻度

	新生児数	症例数	頻度	年度	Cut-off値	出典
神奈川県	1,836,065	21	1: 87,632	1979-2004年	FT ₄ 0.7ng/dl>	文献1
札幌市	164,699	1	1:164,699	1978-1985年	T ₄ -2SD>, T ₄ /TBG 2.5>	文献4
札幌市	75,193	3	1: 25,061	1986-1989年	FT ₄ RIA 1.0ng/dl>	文献5
札幌市	260,819	11	1: 23,711	1990-2004年	ELISA FT ₄ 1.0ng/dl>	文献5
オランダ	385,000	19	1: 20,263	1994-1996年	T ₄ -1.6SD>, T ₄ /TBG 8.5>	文献9
オランダ	1,181,079	66	1: 17,895	1995-2000年	同じ	文献10
米国北西部	850,431	8	1:106,304	1975-1985年	T ₄ 2-3%>	文献15
米国北西部	1,747,805	29	1: 60,269	1975-1995年	T ₄ 3 μg/dl>	文献15
米国全体	4,125,135	43	1: 95,933	1975-2000年	T ₄ 3μg/dl>	文献8

中枢性甲状腺機能低下症は4例で、何れも男児である。診断時年齢、診断時甲状腺機能を表3に示した。

症例AMは低身長、精神運動発達遅滞、多動がありAD/HDの診断がつけられていた。受診時、軽度視神経萎縮があり、MRI所見からOptic nerve hypoplasia(ONH)の

不全型が考えられる。透明中核欠損はなくHESX1遺伝¹³⁾には異常を認めなかった。Birkerbaekら¹⁴⁾の報告した3型に当たると思われるが、尿崩症は認めていない。症例TYは多動傾向がありAD/HDの診断で児童精神科の治療を受けていた。低身長の精査で紹介された。症例THは分娩時骨盤位仮死

表2. 中枢性甲状腺機能低下症8例の診断時甲状腺機能

症例	性	初回スクリーニング				2回目スクリーニング			EDF
		FT4 (ng/dl)	TSH (μ U/ml)	FT4 (ng/dl)	TSH (μ U/ml)	FT4 (ng/dl)	FT3 (pg/ml)	TSH (μ U/ml)	
Y.Y	M	14.8*	21.9	8.2*	17.2	14.2*	ND	25.7	N.D.
M.D.	M	4.4*	4.8	3.4*	1.3	7.2*	151**	ND	10x7
K.T.	M	0.64	1	0.47	3.6	1.3	1.3	1.4	0x0
O.Y.	M	0.44	1.6	0.3	0.5	1	3.5	0.4	0x0
W.K.	M	0.07	5.6	0.09	15	0.57	0.95	33.5	0x0
F.H.	M	0.14		0.48	2.4	0.45	ND	2.9	3x1
N.H.	M	0.76	1.7	0.51	0.6	0.96	2.7	1.4	N.D.
S.K.	M	0.51	3.4	0.51	3.5	1	3.4	6.1	8x8

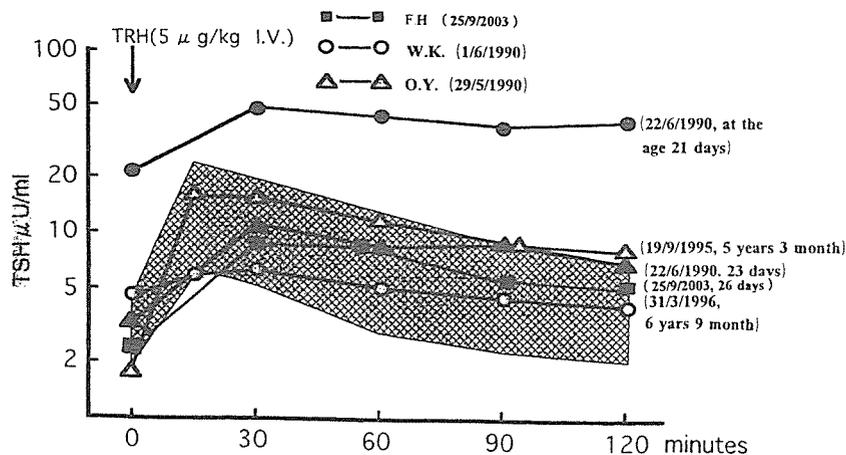
* : T4, ** : T3, ND : not determined、EDF: 大腿骨遠位端骨核

表3. 新生児スクリーニングで診断されなかった中枢性甲状腺機能低下症の診断時甲状腺機能

症例	性	診断時 年齢	骨年齢	身長 (cm)	SD	体重 (Kg)	FT4 (ng/dl)	FT3 (pg/ml)	TSH (μ U/ml)	新生児FT ₄ (ng/dl)	前葉機能
A.M.	M	7/11/12	3/0/12	110.0	-2.78	18.1	0.7	3.1	1.1	NA	TSH, GH
T.Y.	M	7/3/12	2/6/12	106.4	-2.88	15.1	1.0	4.0	0.3	NA	TSH, GH
T.H.	M	4/5/12	1/9/12	91.2	-3.6	14.1	0.5	2.4	2.4	0.99	TSH, GH
S.H.	M	2/3/12	1/6/12	78.8	-2.61	9.4	0.55	2.2	2.2	1.79	TSH, GH?

新生児FT4は新生児マススクリーニング時のデータ、NA:: not available

図1



があり、これが病因に関与していると考えられる。症例SHは言葉の遅れ、発育不全があり原因検索の過程で診断された。

スクリーニング以外で診断された中枢性甲状腺機能低下症症例は成長障害、言葉の遅れ、AD/HDなど成長発達障害を伴っていた。この内、新生児期にFT₄スクリーニングを受けていたのは症例TH,SHの2例で濾紙血FT₄値は各々0.99、1.79ng/dlであった。カットオフ値が1.0ng/dlであれば、1例は新生児期に診断された可能性はある。新生児期に発見される症例と、後で発見される症例の病因が違うものかは今後の症例蓄積が必要である。

5. 諸外国の成績

アメリカにおいては州により方法がやや異なっている。最も多い方法は濾紙血を用いた以下の3つのステップを用いた方法である。①T₄の10パーセンタイル以下+TSH25μU/ml以上、②T₄の3μg/dl以下、③T₄の3パーセンタイル以下に対して、再度採血スクリーニングを行う。中枢性甲状腺機能低下症は①の方法からは見られず、②、③の方法により発見される。その頻度は1:60,269である¹⁵⁾。その後、アメリカ全土の登録制度が出来、2000年度の成績ではその頻度は1:95,933と報告されている⁸⁾。

オランダの方法は詳細なプロトコール⁹⁾が出来ている。中枢性甲状腺機能低下症は、①濾紙血T₄-3SD以下、ないし②・3SD以上-1.6SD以下に対しTBGを測定し、T₄/TBG比8.5以下を精査対象としている。更に精検時の血清FT₄値0.93ng/dl以下を診断の定義に加えている。札幌市のT₄/TBG比に対し、オランダでは(T₄-SDS)+5.1/TBGでT₄/TBG比を計算しているためカットオフ値が札幌市と異なっている。この方法による中枢性甲状腺機能低下症の頻度は1:17,895であるが、この期間スクリーニング以外で発見された症例が6例有り、これを加えて1:16,404と報告している^{9,10)}。いずれにしても札幌市に近い頻度である。

6. FT₄スクリーニングで発見される他の病態。

T₄ FT₄スクリーニングで見られる問題点、新たな病態は以下のものである。

1) TBG欠損症・減少症

T₄スクリーニングで問題になったのはTBG欠損症・減少症による擬陽性の問題である。札幌市のスクリーニングでは1:1,240の頻度でTBG減少症が見られた⁴⁾。しかし、FT₄スクリーニングによりほぼその問題は解決された。この問題はアメリカ、オランダでも同じであり、アメリカでは1:4,027⁸⁾の頻度でTBG減少症が見られている。アメリカは先に述べた複雑な方法で、オランダはT₄+T₄/TBG測定による方法を用いて対応している。

2) 一過性中枢性甲状腺機能低下症

コントロール不良なバセドウ病母親からしばしば一過性の低FT₄血症をとる児が出生する。我々の検討結果、母親の血清T₄が妊娠後期に胎児に移行し、これが胎児の間脳-下垂体-甲状腺系を抑制する。分娩後、母親からの移行が止まると、新生児血清T₄は急速に低下し、中枢性甲状腺機能低下症に陥ることを明らかにした⁷⁾。この病態は我が国^{16,17)}、オランダ¹⁸⁾、韓国¹⁹⁾などからも相次いで報告されている²⁰⁾。札幌市において277,000人のスクリーニングで14例の一過性中枢性甲状腺機能低下症を経験した。その頻度は1:19,786⁷⁾、オランダでは推定で1:35,000¹⁸⁾で、中枢性甲状腺機能低下症のほぼ1/2頻度であった。

一過性中枢性甲状腺機能低下症はFT₄スクリーニングで発見されるために、その出生時の状況は必ずしも明らかでなかった。最近、バセドウ病クリーゼの母親から緊急帝王切開で出生した児が、出生直後から頻脈、心不全の状態を示した。新生児バセドウ病の診断でルゴール液、抗甲状腺剤の治療を受けた。その後、急速に血清FT₄は低下し中枢性甲状腺機能低下症の病態に陥った。その症例の血清FT₄の経過を文献6、15の症例の経過と合わせて示した(図2)。我々の仮説通り、臍帯血はFT₄高値をとり、その後急速に低下し日齢

4-5日で最低値となり、その後3-4か月にわたり、低値を持続することが明らかになった。この時期は脳の分化に T_4 が必要な時期であり、診断後直ちに治療すべき病態と考える²¹⁾。また、この期間の低 T_4 血症が脳の発達に影響する可能性が高いことから、 FT_4 スクリーニングの意義はあると考える^{7,18)}。

(4) 低出生体重児の問題

低出生体重児における低 FT_4 血症は FT_4 スクリーニング上大きな問題である。血清 FT_4 値は在胎週数、出生時体重と相関する(図3)。著しい低 FT_4 の乳児はしばしば低体温、無呼吸、時には頭蓋内出血、肺出血のリスクを高めると言われている。少量の $L-T_4$ の服用で症状が改善することもある。ただし、 $L-T_4$

併用と児の長期予後については明快な見解は示されていない。

先の総説で安達は在胎週数別カットオフ値の制定を示唆している¹⁹⁾が、現実的には難しい問題が多く含まれる。私の個人的な考えは、通常のスクリーニングを実施し、低出生体重児については、全てがNICUに入院管理中であるので、低 T_4 値であった事実は連絡し、その後の対応は主治医に任せて良いと考えている。ただ、必要なときに検体の測定を受け入れると共に、退院時に必ず2回目採血検体を送付することを確認することは必要である。

7. 中枢性甲状腺機能低下症の病態

古くから中枢性甲状腺機能低下症の症例報告

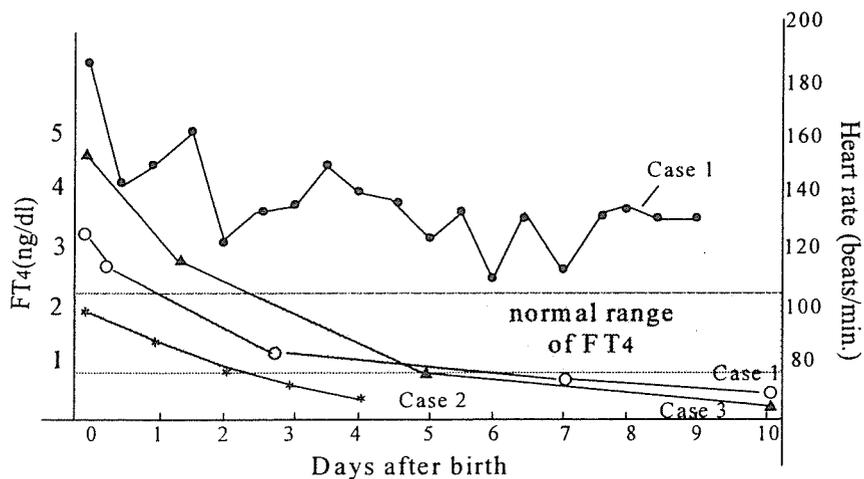


図2. バセドウ病母親から生まれた新生児甲状腺中毒症の血清 FT_4 の推移

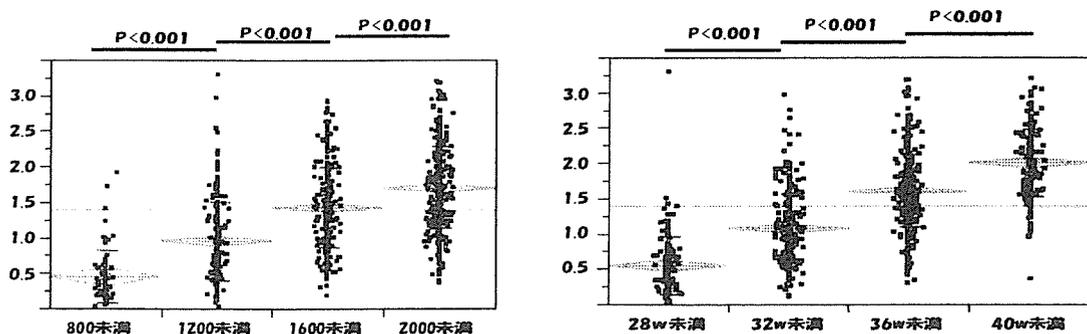


図3. 出生体重別、在胎週数別の初回採血(日齢4-10)の濾紙血 FT_4 値

が散見されていた^{22,23)}。その後、下垂体、下垂体ホルモンの分化に関する遺伝子の解析が進み、その機序も明らかにされてきている²⁴⁾。主な病態は以下のようなものが報告されているが、一般には症状、程度は軽症と考えられている²⁴⁾。

1) 中枢性単独甲状腺機能低下症

症例数は少ないがスクリーニングで発見された8例中6例は単独欠損であった。一般に言われているように、軽微な症状ではなく、新生児期には高度な低FT₄血症が見られ、大腿骨遠位端骨核から見て、胎児期からの甲状腺機能低下症の存在が示唆される(表2)。しかし、症例WK、FH以外は精検時の低FT₄は改善しており、その後の発達に異常はない。症例WKは成長発達に問題なく二次成長の発達も正常である。ただ、病型診断時の甲状腺機能低下症は著しくTRH負荷に対するTSHの反応は認めるが、PRLの反応は見られていない。症例FHは年齢が小さく病型診断は行っていないが、なぜ他の症例は新生児期に高度の機能低下状態になったのかは不明である。

単独欠損の病因は明らかではない。現在までに報告されている症例はTRH受容体のInactivating mutationの報告のみである²⁵⁾。臨床経過は軽微でTRHに対するTSH、PRLの反応は欠如している。TRHノックアウトマウスの検討では、血清T₄値は軽度低下するが、TSH値は逆にやや高く、生物学的に活性の低いTSHが分泌されていると考えている²⁶⁾。

我々の症例についてTRH受容体遺伝子、札幌市の症例についてはTRH受容体遺伝子、PreproTRH遺伝子、TSHβ鎖遺伝子の検索を行ったが異常は見られていない²⁷⁾。

TSH遺伝子異常も単独欠損としての病態を取る。TSHβ鎖遺伝子異常の症状は重くFT₄スクリーニングで発見されるものと思われる。しかし、未だスクリーニングによる発見の報告はない。正常TSHの分泌は認めないが、血清中にTSHα鎖の増加が見られる²⁸⁾。

2) 下垂体複合不全

オランダでは1995-2000年の5年間で1,185,079人の新生児がスクリーニングを受け、2,604(0.2%)が異常を指摘され小児科を受診し、459人が先天性甲状腺機能低下症と診断された(1:2,582)。この内、原発性は393人(全体の86%、1:3,015)、66人は中枢性甲状腺機能低下症(全体の14%、1:17,956)であった¹⁰⁾。ただし、この期間中枢性甲状腺機能低下症の6例が見落とされていた。故に中枢性甲状腺機能低下症の最終頻度は1:16,040となった¹⁰⁾。

オランダにおいては診断時IGF-1、IGFBP-3、血清電解質、浸透圧、などの測定と共にTRH負荷試験を行い、その後治療を開始している。治療により甲状腺機能が正常化した3か月以降にコルチゾール値を測定すると共にCRH、TRH、LH-RH、アルギニン負荷試験を行い、他の前葉機能検査を行っている。また、MRI画像検査を行い、解剖学的異常を検索している。その結果、78%は下垂体複合不全で、53%はMRIにて下垂体に形成異常が認められた^{9,10)}。札幌市において診断された症例の一部¹²⁾、新生児以降で診断された症例の一部(症例TK)に分娩時の仮死などによる複合不全の報告がある。カットオフ値を0.7 ng/dlとしている神奈川県報告では発見された症例8例中5例は中枢神経系の奇形症候群、新生児仮死であったと報告されている²⁹⁾。

その他の複合不全には下垂体特異的な転写因子*Pit-1*、*PROP-1*遺伝子、視神経萎縮を伴う*HESX1*遺伝子異常により発症する。しかし、今のところマススクリーニングで発見された中枢性甲状腺機能低下症に、これらの遺伝子異常による症例の報告はない。

*Pit-1*遺伝子異常はTSH、PRL、GHの分泌異常を来す常染色体優性ないし劣性遺伝形式を取る。遺伝子異常の部位にもよるが、新生児以降に症状が顕性化するようである^{24,30)}。

*PROP-1*遺伝子異常はTSH、PRL、GHの他、性腺刺激ホルモンの分泌低下を伴うもの

である。成長障害は乳児期から出現して、新生児で診断されている症例の報告はない。年齢が進むにつれ検査所見の程度は顕著になる^{24,31,32}。

先にも少しふれた *HESX1* 遺伝子異常は視神経萎縮、内分泌異常、MRI による透明中隔所見から4グループに別けられる¹⁴。内分泌異常は透明中隔欠損を有する症例に多く(56%)証明される¹⁴。

8. 費用便益

オランダにおけるスクリーニング費用は T4、TSH、TBG 測定が各々1.25US ドル、3.41 US ドル、8.64 US ドル、合計 11.5 US ドルで TBG を測定しても、技師など余分な出費はないとしている。また、発見された児の精査費用は 112 US ドルである¹⁰。中枢性甲状腺機能低下症の発見を考慮し、また再採血率などを考慮した TSH 単独、TSH+T4、TSH+T4+TBG の費用便益は TBG 測定を加える方法が最も良いと結論している¹⁰。

FT₄ 測定による我が国の費用は ELISA 法 TSH、FT₄ 測定が 350 円(約 3 US ドル)、検査室管理運用、光熱費、マイクロリーダーなどの機器、間接経費を加えれば 886 円(7.7 US ドル)でオランダとほぼ同じであるが、オランダにおける光熱費、人件費、間接経費が含まれていない。

先の総説で安達は費用便益比を TSH 単独で 4.96、FT₄ を併用することで 3.82 になるとしている。ここで用いている発見率は非常に低いので、札幌市の発見率を用いると多分更に高くなるものと考えられる。

9. 今後の展望

オランダ、札幌市の発見頻度を考えると、全クレチン症の 10-15% 近くに中枢性甲状腺機能低下症が発見されると考えられる。しかし、その病態は多様であり、診断には高度の専門性が求められる。

1) 中枢性甲状腺機能低下症の診断

TSH 値が高くなく、FT₄ 低値の新生児が発

見されたとき、我々は基本的に入院させ、直ちに TRH 負荷試験を行っている。合わせて、視力の異常、中枢神経系の奇形、異常の有無を調べ、直ちに治療を開始している。これはオランダにおいても同じで直ちに TRH 試験を行っている。TRH 負荷による TSH の反応は①正常反応、②遷延、過剰反応、③低反応を示す(図 1)⁹。FT₄ 低値に関わらず TSH が過剰反応を示すのは、生物学的に不活性な TSH が分泌されるためと考えられている^{33,34}。乳幼児期の Septo-optic dysplasia 28 例、下垂体複合不全 52 例の TRH 負荷試験の解析では、TSH の反応は様々であり、これだけで障害部位を明らかにすることは出来ないと結論している³⁵。コントロール不良のバセドウ病妊婦から生まれた中枢性甲状腺機能低下症は TRH 負荷試験、入院などの必要はなく直ちに治療を行うべきである。母親は自責の念が強いので、この点十分は配慮をして関わらざるべきで、約 4 か月の治療後中止が可能である^{7,18}。

2) 中枢性甲状腺機能低下症の治療

原発性甲状腺機能低下症の治療は TSH 値が最も良い指標である。中枢性甲状腺機能低下症の場合、L-T₄ を投与すると TSH 値は感度以下に低下してしまうので、適切な指標にはなりにくい。Ferretti らは中枢性甲状腺機能低下症 37 例の成人に対し L-T₄ を投与し、至適治療を検討している。FT₄/FT₃ 比の低下は投与量の不足、FT₃ 並び血清 soluble Interleukin-2 receptor の上昇が過剰投与と報告している³⁶。しかし、現実的には難しく筆者は FT₄ 値と他の生物学的な指標、成長率などを考慮して投与量を決めている。

3) TSH・FT₄スクリーニング

発見頻度、費用便益から考え現在行っている地域以外でも開始することが望ましいと考える。一過性ではあるが、バセドウ病母親から生まれる一過性中枢性甲状腺機能低下症を加えると、その頻度は更に高くなる。しかし、実施には以下のような条件が必要と考える。

(1)適切な FT₄ スクリーニングのカットオフ値の設定

札幌市は 1.0ng/dl 以下、オランダは 0.93ng/dl 以下を用い、発見頻度は 1.6-2.3 万人に 1 人である。一方、神奈川県は 0.7ng/dl 以下で、発見頻度は 8.7 万人に 1 人である。この違いの背景はカットオフ値の違いに起因している可能性がある。

(2)精査施設の特長

札幌市は基本的に精査施設は北海道大学病院に限定している。多くの地域はクレチン症の治療を安易に考え、広い医療機関で実施している。FT₄ スクリーニングでは非常に多様な症例が検出されてくる。適切な診断方法や治療、長期のフォローアップを含め、小児内分泌、中でも甲状腺疾患に経験豊富な専門医の関与が必要である。

現在の TSH スクリーニングでも、TSH 値が少し高いだけで長期に入院させられている乳児の保護者から相談を受けることがある。原発性甲状腺機能低下症は外来診療で十分可能と考えている。私も今まで多くの症例を診てきたが、全ての治療は外来で実施してきた。

(3)検査実施機関との連携

後に述べる低出生体重児の問題とも関係するが、精査機関と検査機関は密接に連携し、情報の交換が出来るようにすべきである。また採血の難しい新生児の濾紙血 FT₄ の測定などの便宜を図る必要がある。検査施設の人と話をする、精査に回った児の診断、情報を医師から得られない地域も存在する。

(4)低出生体重児の問題

神奈川県がカットオフ値を 0.7ng/dl に下げている理由は低出生体重児の再検率が多くなるためと聞いている。先にも述べたように、低出生体重児は NICU に入院し医療監視下にある。低 FT₄ 値であったことは知らせ、その対応は新生児の医師に任せるべきである。再採血を希望し、検体を送付してきた施設には対応すべきである。ただし、退院時には必ず 2 回目採血検体を送ることを徹底すべきと考える。

10. まとめ

TSH・FT₄ スクリーニングの意義、発見される中枢性甲状腺機能低下症の病態および新たに開始するに当たっての私見を述べた。世界的には我が国の一部とオランダでしか実施されていない検査である。幸い我が国には FT₄ 測定 ELISA キットがあり、容易に実施する環境は整っていると考える。独断と私見に満ちた総説ではあるが、おおかたのご批判を頂ければ幸いである。

稿を終わるに当たり、スクリーニングデータ、費用便益などで協力いただいた札幌市衛生研究所福士 勝先生、低出生体重児の FT₄ 値のデータを使用させていただいた北里大学医学部小児科横田行史先生、内容のコメントを頂いた国立成育医療センター研究所原田正平先生に深謝します

文 献

- 1) 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-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 16:27-38,2006
- 2) Irie M, Enomoto K, Naruse H: Measurement of thyroid-stimulating hormone in dried blood spot. Lancet 2: 1233-1234, 1975
- 3) Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al: Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 86: 670-674, 1975
- 4) 野原八千代、松浦信夫、高杉信男、他：北海道における先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)マススクリーニング。臨床小児医学 28: 209-216, 1980
- 5) 福士 勝、荒井 修、水嶋好清、他：T₄を指標とするクレチン症マススクリーニングにおける同一濾紙血液TBG測定の有用性の検討。医学のあゆみ119:852-856,1981
- 6) 福士 勝、高杉信男、藤枝憲二、松浦信夫:

- 乾燥濾紙血液の遊離サイロキシンおよび遊離トリヨードチロニンの測定と新生児甲状腺機能スクリーニングへの応用。日児誌 91: 5-11, 1987
- 7) Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, et al: The mechanism of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res* 42:214-218, 1997
- 8) Fisher DA: Editorial: Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3797-3799, 2005(<http://genes-r-us.uthscsa.edu>)
- 9) van Tijn DA, de Vilder JJM, Verbeeten Jr B, et al: Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3350-3359, 2005
- 10) Lanting CL, van Tijn DA, Loeber G, et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 116: 168-173, 2005
- 11) 内山智明、横田行史、大山宜秀、他：新生児 TSH・FT4 同時スクリーニングで発見される先天性中枢性甲状腺機能低下症。日本マス・スクリーニング学会誌 10: 35-42, 2000
- 12) 原田正平、由利賢次、藤枝憲二、他：札幌市における TSH・T4 測定によるクレチン症マススクリーニング。日児誌 3:2742-2749, 1989
- 13) Tajima T, Hattori T, Nakajima T, et al: Sporadic heterozygous frameshift mutation of HESX1 causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 45-50, 2003
- 14) Birkerbaek NH, Patel L, Wright NB, et al: Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: Relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5281-5286, 2003
- 15) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, et al: Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 132: 70-74, 1998
- 16) Hashimoto H, Maruyama H, Koshido R, et al: Central hypothyroidism resulting from pituitary suppression and peripheral thyrotoxicosis in a premature infant born to mother with Graves' disease. *J Pediatr* 1995; 127:809-811
- 17) Higuchi R, Kumagai T, Kobayashi M, et al: Short-term hyperthyroidism followed by transient pituitary hypothyroidism in a very low birth weight infants born to a mother with uncontrolled Graves' disease. *Pediatrics* 107/4/e57
- 18) Kempers MJE, van Tijn DA, van Trotsenburg ASP, et al: Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: Detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5851-5857, 2003
- 19) Lee YS, Loke KY, Ng SCN, Joseph R: Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. *J Pediatr Child health*: 38:206, 2002
- 20) 松浦信夫：新生児甲状腺機能亢進症と甲状腺中毒症。日本臨床 別冊新領域別症候群 シリーズ I :271-275, 2006

- 21) 松浦信夫：母体甲状腺疾患と新生児甲状腺機能異常。周産期医学 35:1613-1616, 2005
- 22) Pittman JA, Haigler ED, Hershman, JM, Pittman CS: Hypothalamic hypothyroidism. *N Engl J med* 285: 844-845, 1971
- 23) Niimi H, Inomata H, Sasaki N, Nakajima H: Congenital isolated thyrotropin releasing hormone deficiency. *Arch Dis Child* 57: 877-878, 1982
- 24) Collu R: Genetic aspects of central hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 23: 125-134, 2000
- 25) Collu R, Tang J, Castagne J, et al: A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1561-1565, 1997
- 26) Yamada M, Sago Y, Shibusawa N, et al: Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. *Proc. Natl Acad Sci* 94: 10862-10867, 1997
- 27) Okuhara K, Tajima T, Shinohara N, et al: Congenital central hypothyroidism detected by neonatal mass screening in Sapporo city of Japan(1979-1997). *Endocrine J* 47(Suppl):254, 2000
- 28) Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, et al: Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein hormone α -subunit, and variable circulating thyrotropin(TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH β gene. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1600-1604, 2001
- 29) Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, et al: Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine. *Acta Paediatr* 91: 172-177, 2002
- 30) Brown RB, Parks JS, Adess MF, et al: Central hypothyroidism reveals compound heterozygous mutations in the pit-1 gene. *Horm res* 49: 98-102, 1998
- 31) Osorio MGF, Kopp P, Marui S, et al: Combined pituitary hormone deficiency caused by novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2779-2785, 2000
- 32) Vieira TC, Dias da Silva MR, Cerutti JM, et al: Familial combined pituitary hormone deficiency due to novel mutation R99Q in the hot spot region of prophet of pit-1 presenting as constitutional growth delay. *J Clin Endocrinol metab* 88:38-44, 2003
- 33) Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, et al: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: Evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 989-998, 1979
- 34) Beck-Peccoz P, Anr S, Menezes-Ferreria M, et al: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. *N Engl J Med* 312: 1085-1090, 1985
- 35) Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, et al: Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5696-5703, 2003
- 36) Frretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al: Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 924-929, 1999

日本臨牀 第64巻・第12号（平成18年12月号）別刷

特集：バセドウ病とその周辺疾患

新生児バセドウ病の発症
—その危険性と防御策, 治療法—

松浦信夫

特殊なバセドウ病

新生児バセドウ病の発症

—その危険性と防御策, 治療法—

松浦信夫

Development of neonatal Graves' disease —prediction, prevention and treatment—

Nobuo Matsuura

Department of Early Childhood Education, Seitoku University

Abstract

It is well known that neonatal hyperthyroidism or neonatal Graves' disease is caused by trans-placental transfer of TSH receptor antibodies. The antibodies stimulate the thyroid gland in the fetal and neonatal stages, which induces hyperfunction of the thyroid gland and increased thyroid hormone production. In this paper, I would like to focus on four clinically interesting issues related neonatal hyperthyroidism.

1. High risk of mothers whose infants develop neonatal Graves' disease.
2. How to predict for development of neonatal Graves' disease.
3. How to prevent for development of neonatal Graves' disease.
4. How to treat the infants with Graves' disease.

I also mention on the neonatal thyrotoxicosis and fetal hyperthyroidism.

Key words: neonatal Graves' disease, neonatal thyrotoxicosis, TSH receptor antibody: TRAb, thyroid stimulating antibody: TSAb, fetal hyperthyroidism

はじめに

バセドウ病は慢性甲状腺炎と並んで代表的な自己免疫性甲状腺疾患である。妊婦の約0.2%がバセドウ病を有し、その母親から生まれた児の1%に新生児甲状腺機能亢進症を発症するといわれている¹⁾。甲状腺自己抗体が認められ、これが経胎盤的に児に移行し、母親と同じ病態を一過性に児にもたらすと考えられる。甲状腺自己抗体のうち、特にTSH受容体抗体が胎児、新生児甲状腺機能異常に関与する。臨床的にTSH受容体抗体はTSH受容体結合阻害抗体(TRAb, TBII)と甲状腺刺激抗体(TSAb)、甲状

腺刺激阻害抗体(TSBAb)に分類される。

本稿では母親の血清中に存在するTSH受容体抗体活性と胎児、新生児甲状腺機能への影響、発症予測、発症予防、治療について概説する。

1. 新生児甲状腺機能亢進症

妊娠中のバセドウ病母親血清中の自己抗体または甲状腺ホルモンが経胎盤的に胎児に移行し、胎児および新生児甲状腺機能亢進症を発症させることがある。このなかにはTSH受容体抗体が新生児甲状腺TSH受容体を刺激し、ホルモン合成、分泌を促進して発症する新生児バセドウ病と母親からの甲状腺ホルモンが経胎盤的に

聖徳大学人文学部児童学科

表 1 バセドウ病母親から生まれた新生児甲状腺機能異常を示した児の病型と母親血清 TSH 受容体抗体活性

新生児甲状腺機能	n	TRAb (%)	TSAb*
甲状腺機能亢進症	14	62.4±5.7	158.2±2.0
中枢性一過性甲状腺機能低下症	16	21.6±5.7	1.6±1.3
軽度甲状腺機能低下症	5	-9.9±7.7	0.4±0.3
機能正常	22	0.14±4.0	0.2±0.1
正常対象	13	7.1±17	ND

* μ U/ml-bTSH equivalent, ND: not determined.

TRAb, TSAb 活性は共に新生児バセドウ病群では他の群より有意に高い。(文献⁵⁾より引用)

児に移行して、出生直後に機能亢進症状を来す新生児甲状腺中毒症がある²⁾。

本稿では、前者の新生児バセドウ病を中心に話を進める。

a. 新生児バセドウ病を来す危険因子

TSH 受容体抗体活性が強いことが、最も大きな危険因子である。新生児一過性甲状腺機能低下症を来す TSAb, TRAb 活性は妊娠経過中に活性は変化しないが、バセドウ病の TSAb, TRAb 活性は抗甲状腺薬治療により、また妊娠経過によりその活性は変化する³⁾。

1) 難治性のバセドウ病

バセドウ病の一部に、TSH 受容体抗体活性が高く、治療に対しても活性低下しにくく、大きな甲状腺腫を有し、T3 優位なタイプが一定の割合で存在する。妊娠後期に TRAb 活性が 50-60% 以上、TSAb 活性が 600% 以上の症例は発症の可能性が高いといわれている⁴⁾。表 1 は著者らが経験した新生児バセドウ病を含めた甲状腺機能異常を示した新生児母親の抗体活性を比較したものである⁵⁾。また、図 1 は TRAb と TSAb の積、binding-stimulation index を示したものである。これにより新生児バセドウ病群は他の群と大略鑑別することができた。TRAb, TSAb 両活性が発症に関与しているが、橋本病一過性甲状腺機能低下症の TSAb 活性のように、新生児甲状腺機能の予後を正確に予測することはできない³⁾。

2) 母親の甲状腺亜全摘術後または放射線療法後

後で述べる、胎児期甲状腺機能亢進症の発症の危険性も高い。術後、TSH 受容体抗体が強く残存しているが、反応する甲状腺組織が少ないため甲状腺機能は落ち着いて無治療ないし少量の抗甲状腺薬で治療されている場合、胎児期からの発症の危険性が高くなる⁶⁻⁸⁾。胎児甲状腺エコー所見を指標として観察した Luton らの報告では¹⁾、抗甲状腺薬 3 錠 (MMI 15 mg, PTU 300 mg) 以上で機能低下、2 錠以下で亢進症発症の危険性があると報告している¹⁾。甲状腺腫の有無が重要で、特に、甲状腺機能亢進症の場合、胎児心拍数の増加、胎児甲状腺カラードップラーによる、甲状腺血流量の増加が機能低下症との鑑別診断に有用である¹⁾。

3) コントロール不良例

妊娠後期の不規則な服用、未治療、再発などで、血清 TRAb, TSAb 両活性ともに高い場合、胎児または新生児バセドウ病を発症する危険性は高くなる。TRAb 活性が高くても、TSAb 活性が低いときには新生児甲状腺中毒症、次いで一過性中枢性甲状腺機能低下症に移行する確率が高くなる²⁾。妊娠後期の母親甲状腺機能亢進症は、母親から胎児に甲状腺ホルモンの移行が起り、胎児間脳-下垂体-甲状腺系を抑制し、上記の病態を引き起こす^{2,9)}。

b. 発症予測

1) 母親 TSH 受容体抗体活性

最も重要な予測因子である。ヨーロッパ甲状

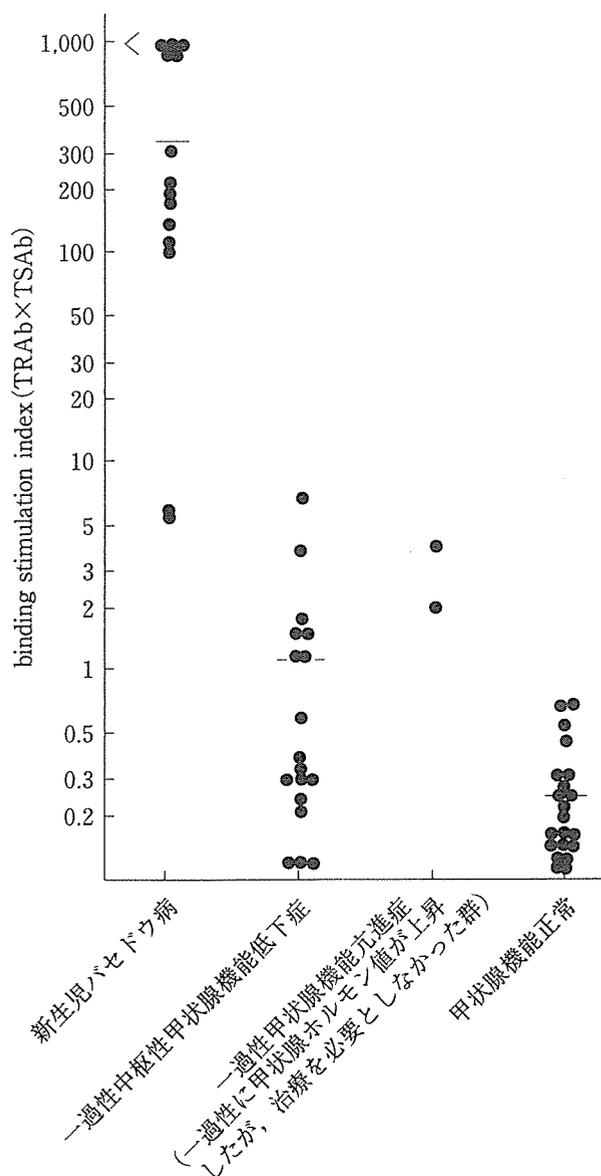


図1 児の病型と母親 binding-stimulation index (TRAb x TSAb)

新生儿バセドウ病と一過性中枢性甲状腺機能低下症群で少しの重なりはあるが、ほぼ2群を分けることができている (TSAb 活性は%ではなく、ブタTSHに換算した数値である)。

腺学会は妊娠中の母親のTSH受容体抗体測定について、以下のようなガイドラインを公表している¹⁰⁾。

a) 以前にバセドウ病で抗甲状腺薬の治療を受けたが、現在は寛解中で内服していない婦人：発症の危険は少ないので、測定の必要はない。妊娠中の一般検査に合わせ甲状腺機能を測定する。

b) 以前に放射線療法または甲状腺亜全摘を

受けて、現在L-T4の内服をしているか、無治療の場合：妊娠初期にTSH受容体抗体を測定する。抗体陰性であれば、その後の検査は必要ない。抗体陽性であれば、定期的な検査が必要である。抗体活性が強ければ、抗甲状腺薬とL-T4の併用療法が必要である(後述)。

c) 抗甲状腺薬で治療中の機能正常母親：妊娠後期にTSH受容体抗体を測定する。抗体活性が低ければ、発症の可能性は低い。抗体活性が高ければ、発症の可能性が高くなるので、出生後7日までは注意して観察する。

TSH受容体抗体活性の強さについては言及していないが、測定についての指針である。

2) 胎児甲状腺エコー検査

胎児期からの頻脈、超音波検査による胎児甲状腺腫脹が診断に有用である¹⁾。カラードップラーを併用すると、甲状腺の血流パターンにより甲状腺機能亢進症と機能低下症を鑑別できると述べている¹⁾。

3) 出生児の身体所見

出生時、眼球突出、眼窩の浮腫、甲状腺腫が認められる場合、発症してくる可能性は高い。多くの場合、抗甲状腺薬を服用しているので、出生時に甲状腺機能亢進症を発症していることは少ない。半減期の違いから出生後4-5日目頃から症状が出現する。頻脈が最も簡単な診断法である。頻脈に次いで易刺激性、落ち着きがない、ミルクを欲しがり泣いてばかりいる、などの症状が出る。胎児期の甲状腺機能亢進の有無は、骨年齢を評価し化骨が促進しているかどうかで評価する。

c. 発症防御

上に述べた危険因子がある場合、母親の甲状腺機能に関係なく発症予防策を講じる必要がある。定期的に専門医を受診し、妊娠中の甲状腺機能のコントロールをつけることが最も重要である。

TSH受容体抗体活性が非常に強く、甲状腺腫も大きな場合は、抗甲状腺薬3錠以上を投与し、機能低下がみられるときにはL-T4の補充療法を併用することもある。抗甲状腺薬にはPTU、MMIが用いられる。妊娠中の治療による胎児

甲状腺機能に対する影響は両薬物群間で差がないと報告されている¹¹⁾。

d. 新生児甲状腺機能亢進症の治療

治療の目的は急性期の甲状腺機能亢進症，これに伴う心不全の治療が主体である^{12,13)}。長期的には頭蓋骨早期癒合を抑制することである。無機ヨード(ルゴール液)が最も早く機能を抑制する¹²⁾。酸素，強心剤など心不全療法を併用することがある。ルゴール療法がエスケープ現象などで限界がくれば，抗甲状腺薬を併用する。最近新生児バセドウ病に持続性肺高血圧(PPHN)を合併した報告が続いている¹⁴⁾。この場合，肺高血圧に対し挿管を含めた治療が必要である。

2. 胎児甲状腺機能亢進症

胎児期に甲状腺機能亢進症が発症し，生命の危機にさらされることがある。抗体活性が高いのにもかかわらず，甲状腺垂全摘術後や放射線療法後で，甲状腺機能は高くなく，抗甲状腺薬の治療を受けていない場合に発症する⁶⁻⁸⁾。胎児甲状腺機能亢進症発症の最も重大な危険因子である。抗甲状腺薬2錠ぐらいを使用し，合わせて母親甲状腺機能が正常上限に維持されるように，L-T4を併用する必要がある。既に頰脈が認められる場合には，母親に短期間ルゴール液の投与を勧める専門家もいる。

3. 新生児一過性甲状腺中毒症

主題からやや外れるが，バセドウ病の母親から生まれる児に甲状腺中毒症がみられることがある²⁾。未治療バセドウ病ないし妊娠後期以降に発症し，母親の機能亢進が強いつきにみられる。新生児甲状腺が刺激されて発症するのではなく，母親から経胎盤的に児に移行した甲状腺ホルモンにより，一過性に機能亢進症状を示す。治療の有無にかかわらず，急速に血清ホルモン値は低下し，生後5日以降には中枢性甲状腺機能低下症に陥る^{2,9)}。診断がつき次第，L-T4の補充が必要で，約3-4カ月で正常に戻る²⁾。

おわりに

バセドウ病を含めた自己免疫性甲状腺疾患は若い女性に多い疾患である。自己抗体が胎児新生児の甲状腺機能に影響を与えるだけでなく，ときには知的発達に影響することがある。妊婦甲状腺疾患のスクリーニングが一部の地域で行われているが，まだその普及率は低い。札幌市における1999年までの13年間の実績では，70,632人の妊婦スクリーニングを行い，671人(0.95%)に甲状腺機能異常を発見し専門家による治療を受けている¹⁵⁾。周産期の母親，胎児・新生児の甲状腺機能の病態をよく理解して適切な治療が必要である。

■ 文 献

- 1) Luton D, et al: Management of Graves' disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 6093-6098, 2005.
- 2) 松浦信夫: 新生児甲状腺機能亢進症と甲状腺中毒症. 別冊日本臨牀 内分泌症候群(第2版) I, p271-275, 2006.
- 3) Matsuura N, et al: The prediction of thyroid function in infants born to mothers with chronic thyroiditis. *Endocrinol Jpn* **36**: 865-871, 1989.
- 4) 百瀬尚子: バセドウ病と妊娠・産後. 甲状腺のすべて(伴 良雄編), p131-138, 永井書店, 2003.
- 5) Matsuura N, et al: TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. *Lancet* **2**: 14-17, 1988.
- 6) Wallace C, et al: Fetal thyrotoxicosis: A case report and recommendation for prediction, diagnosis, and treatment. *Thyroid* **5**: 125-128, 1995.
- 7) Smith CM, et al: Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* **320**: 1260-1261, 2000.
- 8) Duncombe KE, Dickinson J: Fetal thyrotoxicosis after maternal thyroidectomy. *Aust NZJ Obstet Gynecol* **41**: 224-227, 2001.