

先天性甲状腺機能低下症マスキ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キリーニング委員会

日本マスキリーニング学会

～推奨版、Q&A～

原案完成：2021年7月8日

公開：2021年10月27日

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性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性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(●○○)

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)

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 (●●○)

2-2-3

NBS で発見されない CH が存在する。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 までに行つて 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。

2-3. 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 (●○○)

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 (●●●)

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)。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 (●○○)

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回服用、最重症例では 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 (●○○)

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 (●●○)

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検査は実施可能な施設に限られるため、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 を休業し、甲状腺シンチグラフィを行うことを推奨する。2 (●○○)

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
24	< 1.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
36	< 1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

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 (●○○)

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(●○○)

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(●●●)

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(●●○)

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 (●●○)

Q & A 集

本稿では、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)に従い、Q&A方式にまとめたものである。

<質問一覧>

新生児マススクリーニング (NBS) 関連

- Q1. 日本における CH の NBS 検査項目と対象疾患について教えてください。
- Q2. NBS における TSH のカットオフ値について教えて下さい。
- Q3. 濾紙採血の方法で注意すべき点はありますか？
- Q4. 早産児・低出生体重児の NBS の採血時期について教えて下さい。
- Q5. NBS で発見されない原発性 CH はありますか？

初診時の確認事項など

- Q6. どんな問診をしたらいいでしょうか？
- Q7. 診察において、注目すべき所見は何でしょうか？
- Q8. どんな検査をしたらいいでしょうか？
- Q9. CH 以外の鑑別として、どんな疾患があげられるでしょうか？

治療に関する事項

- Q10. 精密検査時に直ちに治療を開始すべき CH 患者は？
- Q11. 精密検査時に直ちに治療を開始しない場合、どのように対応し、経過観察したらよいでしょうか？
- Q12. レボチロキシナトリウム (L-T4) 投与量はどのように設定し、モニタリングしますか？
- Q13. レボチロキシナトリウム (L-T4) はどのように服用させますか？
- Q14. 治療の指標として、血清 TSH、血清 FT4 を用いるにあたり注意することはありますか？
- Q15. 低出生体重児における TSH 上昇を伴わない低 T4 血症については積極的にレボチロキシナトリウム (L-T4) 治療を行ったほうがよいですか？

その他, 長期予後

- Q16. サブクリニカル CH について教えてください？

- Q17. 甲状腺シンチグラフィーの適応について教えてください？
- Q18. 病型診断について教えてください？
- Q19. CH の精神運動発達は正常ですか？
- Q20. CH の成人体格や妊娠は問題になることがありますか？

マス・スクリーニング関連

Q1. 日本における CH の NBS 検査項目と対象疾患について教えてください。

日本では、原発性 CH の早期発見を目的とした濾紙血 TSH 測定によるマススクリーニングが、1979 年から全国的に実施されています。一部の地域では、TSH と FT4 の同時測定を行い、原発性 CH の他に、中枢性甲状腺機能低下症の一部が発見されています。原発性 CH の発見には、TSH スクリーニングがもっとも有用な検査ですが、TSH マススクリーニングのみでは中枢性甲状腺機能低下症は見つからないことに留意してください。

Q2. NBS における TSH のカットオフ値について教えてください。

濾紙血中の TSH 値の表示は、mIU/L of whole blood（全血値）であり、通常の採血による血清 TSH 値とは異なる値です。TSH のカットオフ値は自治体によって異なっていますが、初回精密検査とする濾紙血 TSH 値は、多くの場合 30 mIU/L(全血値)となっています（15～50 mIU/L まで幅があります）。また再採血とする濾紙血 TSH 値も 8～10 mIU/L と幅があります。各自治体での精密検査、再採血のカットオフ値を確認してください。カットオフ値を低下させることによって、見逃し例は少なくなりますが、軽症の CH の発見頻度があがると考えられます。

Q3. 濾紙採血の方法で注意すべき点がありますか？

新生児は、生理的反応として、寒冷刺激などにより生後 30 分くらいに TSH サージが起こり、一時的に TSH 高値となります。生後 3～5 日にかけて TSH 値は徐々に低下し、TSH 値が安定します。濾紙採血の時期は、日齢 4～6 に行うことが望ましいです。

ランセットで足底の外縁部を穿刺し、毛細管は使用しないで、直接、採血用濾紙に滴下するように行うのが標準とされています。二度付けや濾紙を垂直にたてて乾燥させた場合には、TSH 高値の偽陽性の原因になるため、正しい採血方法を確認して下さい。

Q4. 早産児・低出生体重児の NBS の採血時期について教えてください。

早産児・低出生体重児（出生体重 2,000 g 未満）の新生児については日齢 4～6 の 1 回目スクリーニングが正常であっても、2 回目スクリーニングを 1) 生後 1 ヶ月、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が推奨されています。これは早産児、低出生体重児では遅発性に TSH が上昇する例が報告されているためです。

Q5. NBS で発見されない原発性 CH がありますか？

NBS で発見されない原発性 CH が存在することが報告されています。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、ある特定の遺伝子異常による原発性 CH などです。従って、NBS で異常を指摘されていなくても、CH を否定してはいけません。CH の同胞で、初回 NBS の TSH 高値で、再採血で正常であった児は、軽症の CH の可能性があるため、甲状腺機能検査を行うか否か症例毎に判断して下さい。

初診時の確認事項など

Q6. どんな問診をしたらいいでしょうか？

母体に関連した問診として、以下の 1～3) が重要です。

- 1) **家系内の甲状腺疾患の家族歴**：既往歴を含めて母体の甲状腺疾患の有無について注意深い問診が必要です。母体中に存在する阻害型 TSH 受容体抗体 (TSBAb) は、TSH 高値の原因になります。ただし、TSBAb は保険適応外検査ですので、まずは母体の TSH 受容体抗体 (TRAb) の測定で代用可能です。
- 2) **抗甲状腺剤などの内服状況**：母体が内服した抗甲状腺剤は、妊娠中は胎盤を介して、出生後は母乳を介して児へ移行し、児の甲状腺機能低下をきたします。ヨウ化カリウムやアミオダロンは、薬剤中に大量のヨウ素を含有しており、ヨウ素過剰による甲状腺機能低下の原因になります。
- 3) **ヨウ素過剰の状況**：ヨウ素は、過剰でも不足であっても児の甲状腺機能低下症をきたします。ヨウ素過剰に関しては、妊娠前の子宮卵管造影の既往（造影剤は油性か水性か）、妊娠後期または出産後のイソジンうがいの有無、昆布だしや昆布加工食品の使用頻度など問診します。

新生児に関連した問診として、ヨウ素過剰に関する問診が重要です。胎児造影やヨウ素消毒剤（臍処置など）の使用の有無を確認します。

CHでは、甲状腺以外の奇形の頻度が高いと報告されています。そのため周産期における病歴の有無や新生児聴覚スクリーニングの結果などを問診する必要があります。

Q7. 診察において、注目すべき所見は何でしょうか？

重症な甲状腺機能低下症の症例では、遷延性黄疸・四肢冷感・不活発などの症状を認めますが、NBS でみつかるとは通常目立った症状を呈しません。以前のガイドラインでは、チェックリストとして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)嘔声、9)四肢冷感、10)浮腫、11)小泉門開大、12)甲状腺腫があげられており、2つ以上満たす場合は、検査結果を待たずに治療を開始していました。現在では、迅速に甲状腺機能検査ができる施設が多いので、甲状腺機能検査の結果をみてからチェックリストとともに、総合的に治療の適応を判断します。また、CHでは甲状腺以外の合併奇形の頻度が高いことが知られています。特に、先天性心疾患、男性の腎泌尿器系の異常が多いとされていますので、診察時には心雑音や外性器所見にも注意が必要です。また Down 症候群などの先天奇形症候群の頻度も高いので、全身の小奇形についても詳細な診察が必要です。

Q8. どんな検査をしたらいいのでしょうか？

初診時に、甲状腺機能検査（TSH, FT4, (FT3), サイログロブリン(Tg)値、甲状腺超音波検査、両膝正面レントゲン、尿中総ヨウ素測定を行います。

- 1) TSH 値および FT4 値には検査試薬間の差あることが知られています。血清 TSH 値については、国際臨床化学連合(IFCC)甲状腺機能検査標準化に基づくハーモナイゼーションが行われ、各キットの補正值が公表されています。今後は各施設で、TSH_IFCC 値が採用され、検査試薬間の差の問題は解消されます。FT4 値は、現時点では未対応です。
- 2) 現行の測定キットにおける日本人新生児の検査基準値は存在しませんので、レボチロキシンナトリウム (L-T4) 補充を開始する具体的な基準値は決められていません。(およその目安を Q10 に示してあります)。低出生体重児の一

部は、現在の測定キットでは、見かけ上 Free T4 は低値になると考えられています。

- 3) 血清 Tg 値は、甲状腺無形成や Tg 合成異常症では低値 (Tg<10 ng/mL) をとります。一方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ります。甲状腺腫大があるのに、Tg 低値の場合には、Tg 合成異常症 (Tg 遺伝子異常症) が疑われます。異所性甲状腺の場合も、比較的高値になりますので、甲状腺超音波で正所に甲状腺を同定できない場合、Tg 高値であれば異所性甲状腺、Tg 低値の場合には甲状腺無形成の可能性が高くなります。母体由来の抗 Tg 抗体が存在すると低値になりますので、低値の場合には抗 Tg 抗体の測定も必要です。
- 4) 甲状腺超音波検査により、甲状腺の位置及びサイズを確認します。甲状腺のサイズに関しては、乳児期早期であれば、最大横径を計測するのが最も簡便です。正所に甲状腺を容易に描出できない場合は、甲状腺無形成や異所性甲状腺が考えられます。カラードップラーを併用することで、舌根部甲状腺なども描出可能とされています。
- 5) 大腿骨遠位骨端核 (distal femoral epiphyseal center, DEFC) の大きさは、乳児期の骨年齢の評価として用いられています。甲状腺機能低下症では、骨成熟が遅延するため、DEFC は未出現または小さくなります。胎児期から診断時までの児の甲状腺機能低下の重症度を表すよい指標になると考えられます。
- 6) 初診時にヨウ素過剰が明らかな場合には、一過性甲状腺機能低下の可能性があり、治療方針を決める上でも必要な検査です。ただし、ヨウ素の感受性は個人差大きいため、どの程度をヨウ素過剰とするかの明確な基準値はありません。

Q9. CH 以外の鑑別として、どんな疾患があげられるでしょうか？

CH 以外に新生児期に TSH 高値となる病態として、1)ヨウ素過剰／不足 (経胎盤移行またはヨウ素暴露)、2) 抗甲状腺剤の経胎盤移行や母乳からの移行、3) 阻害型 TSH 受容体抗体の経胎盤移行、4) 抗 TSH 抗体、抗マウス IgG 抗体の経胎盤移行などがあげられます (ガイドライン表 1 参照)。これらは、外的な要因が消失すれば、児の甲状腺機能は正常化するため一過性甲状腺機能低下症となります。1~3) に関しては、母体への問診により、ある程度推測することは可能ですが、4)は、母体の甲状腺機能検査を行い、児と同様に高 TSH 血症を認

めれば、TSH 測定系への干渉物質の存在について検討する必要があります。その他まれな病態として、偽性副甲状腺機能低下症などによる TSH 不応症や肝血管腫による消耗性甲状腺機能低下症があります。高 TSH 血症を呈する疾患として、ガイドラインにもあげられている乳児一過性高 TSH 血症は、サブクリニカル CH、軽症 CH と鑑別することは難しいことがしばしばあります。このような場合一度、専門医受診が望まれます。

治療に関する事項

Q10. 精密検査時に直ちに治療を開始すべき CH 患者は？

直ちに治療開始する基準としては、血清 TSH ≥ 30 mIU/L または血清 TSH 15～30 mIU/L かつ FT4 低値 (1.2 ng/dl 未満) の場合には治療することが勧められます。その他、臨床症状のチェックリスト、甲状腺超音波所見、大腿骨遠位端核の大きさなどを総合的に判断して、治療を行います。超音波検査にて、甲状腺が同定できない場合や甲状腺腫を認めた場合は、直ちに治療を開始することが勧められます。

また迅速に甲状腺機能検査ができない場合には、濾紙血 TSH が TSH ≥ 30 mIU/L、あるいは濾紙血 TSH が < 30 mIU/L の症例ではチェックリスト ≥ 1 または大腿骨遠位端骨核未出現の場合には直ちに治療を行うほうが望ましいとされています。

Q11. 精密検査時に直ちに治療を開始しない場合、どのように対応し、経過観察したらよいのでしょうか？

臨床症状がなくかつ血清 FT4 は正常範囲であるが、血清 TSH が正常値より高値 (10～15 mIU/L 程度) 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ありません。日本の小児内分泌科医の意見としては、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望ましいとされています。しかし、無治療で甲状腺機能検査を行い、一月に一回頻度、甲状腺機能検査をしながら、慎重に経過観察することもあります。慎重に経過観察し、生後 6 ヶ月未満で TSH ≥ 10 mIU/L、生後 12 ヶ月で TSH ≥ 5 mIU/L の場合には治療を行うことを考慮したほうがよいと考えられます。このような場合、一度専門医にコンサルトすることが望まれます。

Q12. レボチロキシシンナトリウム (L-T4) 投与量はどのように設定し、モニタリングしますか？

治療は、一般に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から開始しますが、甲状腺無形成などの最重症例の場合には、12~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で開始します。一方、中等症から軽症の場合には、3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で治療を開始することもあります。いずれの場合でも、甲状腺機能検査や臨床症状に留意し、過少、過剰投与にならないようにすることが大切です。モニタリングの間隔ですが、投与開始後 1~2 週間後、4 週間後に採血し、甲状腺機能を評価することが一般的です。その後 1 歳までは、1~2 ヶ月ごと、3 歳から思春期ごろまでは 3~4 ヶ月毎に経過観察します。L-T4 投与量を変更した場合には 1 ヶ月後、甲状腺ホルモン検査値の異常がある場合、アドヒアランス不良と思われる場合にも 1 ヶ月毎のように間隔を狭めた経過観察が望まれます。成人期で安定している場合には 6 ヶ月~1 年毎に経過観察が行われていることが多いです。

Q13. レボチロキシシンナトリウム (L-T4) はどのように服用させますか？

L-T4 の内服については、基本的には朝食前の 1 回投与を行います。難しい場合には、1 日の中でいつ内服しても差し支えありませんが、毎日一定の時間に服用することが大切です。新生児から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が可能です。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、イオン交換樹脂があるので、これらを L-T4 と同時に摂取するのは避けるようにします。

Q14. 治療の指標として、血清 TSH、血清 FT4 を用いるにあたり注意することはありますか？

本邦において新生児期、小児期を通じた血清 TSH 値、血清 FT4 値の全国統一した正常範囲の設定はありません。また検査試薬によって正常値も異なっているのが現状です。ただし、小児とくに思春期前までは、血清 TSH や血清 FT4 値が成人に比べて軽度高値であると報告されています。L-T4 治療の指標としては、基本的には血清 TSH が基準値範囲内におさまるように治療量の調節が必要

です。血清 TSH 値に関しては、最重症例の場合には 12~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与によって、多くの場合には FT4 値は 3 日以内に、TSH 値は 2~4 週で正常化するとされています。初期治療にも関わらず、血清 TSH 値が 10~20 mIU/L と正常化しない場合、増量を考慮する必要があります。症例によっては、血清 TSH 値が正常化するために、血清 FT4 値が正常上限を超えることもあります。また経過観察中に、時々血清 TSH が上昇する場合にも、増量を考慮する必要があります。十分な投与量にも関わらず血清 TSH が抑制されない場合には、入院して投与量などの調整を図ることもあります。このような場合には一度専門医への受診が望ましいでしょう。

Q15. 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) 治療を行ったほうがよいですか？

在胎 30 週未満の低出生体重児では、50%以上が TSH 上昇を伴わない低 T4 血症を呈するとされています。しかし、低 T4 血症の多くは、現在の免疫測定法によるみかけ上の低値と考えられています。低 T4 血症は、通常生後 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ています。従って、現状では低出生体重児における TSH 上昇を伴わない低 T4 血症については、積極的に L-T4 の治療を行わないとしました。ただし低出生体重児では、遅発性に TSH が上昇する例もみられるため、定期的な経過観察が必要です。

その他,長期予後

Q16. サブクリニカル CH について教えてください？

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ります。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りますが、甲状腺ホルモン低値を認め程度の軽症の CH と診断することもあります。諸外国の報告では、サブクリニカルとの名称が多く使用されていますので、本ガイドラインでもサブクリニカル CH と呼称しています。しかし新生児期から生後 3 ヶ月頃までは、甲状腺機能低下が急に顕著になることもあるので、この時期にサブクリニカル CH と定義するのは困難です。

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としては、生後6ヶ月未満でTSH \geq 10 mIU/L、生後12ヶ月ではTSH \geq 5 mIU/Lを異常と考え治療を行っていることが多かったです。(ただし、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は日本も含めて諸外国でもありません)。従って、サブクリニカルCHと診断し、L-T4治療を行っていない場合には、甲状腺機能精査を行いながら慎重に経過観察します。一方、治療を行っている場合には、治療を一旦中止しての再評価や病型診断を行う必要性があります。このようなサブクリニカルCHについては専門医と一度相談することが望ましいと思われれます。

Q17. 甲状腺シンチグラフィーの適応について教えてください。

CHの原因の検索のための、甲状腺シンチグラフィーによる画像検査は有用です。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あります。甲状腺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とがあります。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ことができます。甲状腺ホルモン合成障害の一つであるナトリウム-ヨウ素シンポーター異常の場合は、取り込みが認められません。甲状腺シンチグラフィー検査で取り込み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ります。日本では一般に新生児期にシンチグラフィー検査を行うことはありません。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が一般的です。(ただし¹²³Iカプセルを内服する必要性があり通常5~6歳以上で行われます)。

Q18. 病型診断について教えてください？

L-T4治療を行っている場合、その治療の必要性に関して適宜評価する必要性があります。通常は2~3歳過ぎにL-T4を中止して、甲状腺機能の再評価をします。またCHの病因を詳しく調べる「病型診断」を行います。病型診断は、L-T4を1/4量のリオチロニンナトリウム(L-T3)分3に切り替えて、3~4週間投与し、7~10日の休薬の後に¹²³I甲状腺摂取率、唾液/血液ヨード比、パークロ

レイト放出試験、¹²³I 甲状腺シンチグラフィー、および血清 TSH, FT4, FT3, サイログロブリンの測定、(TRH 負荷試験) などを行います。これらの検査により、一過性か永続性 CH かを判断し、永続性 CH の場合、1) 甲状腺無形成、低形成、異所性 2) 甲状腺ホルモン合成障害 (ホルモン有機化障害、ヨード濃縮障害など) 3) 分類不能 (多くの場合軽症例で、正所性正常大の甲状腺を有する。) に分けられます。

しかし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候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、病型診断は必要ないと思われます。なお、再評価あるいは病型診断で、一過性 CH と診断された場合でも、再び甲状腺機能低下になる可能性もありますので、経過観察をする必要性があります。病型診断の適応、施行については専門医との連携が望ましいでしょう。

Q19. CH の精神運動発達は正常ですか？

NBS の黎明期は、L-T4 の初期投与の推奨量が 5~8 μ g/kg/日、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 ポイント低いと報告されています。特に初診時に血中 T4 < 5 μ g/dl であるような重症児の予後が特に不良でした。最近の報告では、10~15 μ g/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 児の知能予後は着実に改善してきています。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ますが、1994 年~1999 年に発見された患児が対象で、1~5 歳各年齢の DQ/IQ は 104.1~107.3 と良好でした。3 歳以降に知能検査を行い評価することが大切です。しかし子宮内で重度の甲状腺機能低下状態にあった児では、軽度 IQ が低下する可能性が残っています。また重症な CH 患者では、些細な認知能、行動、注意欠陥の問題が青年期、成人期にも存在するという報告もあります。従って長期に軽度の発達障害、学習障害などの有無を慎重に経過観察することが勧められます。今後、さらに質の高い知的発達に関する全国調査が望まれています。

Q20. CH の成人体格や妊娠は問題になることがありますか？

NBS で発見された CH 患者の成人身長について、我が国も含めて世界各地からの報告があります。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ませんでした。小児慢性事業に登録されている 2341 名の CH 患者(男子 1030 名、女子 1311 名)について、身長、体重について解析されていますが、正常な成長、体格でした。一方、海外では CH 患者は、過体重や肥満の割合が一般集団よりも多いと報告されています。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と報告されています。不十分な L-T4 補充による肥満については、さらなる検討が必要です。

妊娠合併症、妊孕性については、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と報告されている。また、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ています。また、重症な CH 女性では、妊孕性が正常女性に比較し低いとの報告もありますが、現時点で結論がえられている状況ではありません。日本でも慎重に経過観察していく必要があると思われます。