

新生児マススクリーニングによる甲状腺刺激ホルモンと遊離サイロキシン 同時測定で異常を認めなかった複合型下垂体機能低下症の1例

¹東京女子医科大学医学部小児科学

²埼玉県立小児医療センター検査技術部

ヨシイ ケイスケ カワノ カオリ カラキ カツジ
吉井 啓介¹・河野 香¹・唐木 克二¹
イトウ ヤスシ イイダ マサオ オオサワ マキコ
伊藤 康¹・飯田 昌男²・大澤真木子¹

(受理 平成24年12月4日)

A Case of Congenital Combined Pituitary Hormone Deficiency Missed with Combined TSH and FT4 Neonatal Screening

Keisuke YOSHII¹, Kaori KAWANO¹, Katsuji KARAKI¹,
Yasushi ITO¹, Masao IIDA² and Makiko OSAWA¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²Department of Clinical Laboratory, Saitama Children's Medical Center

Congenital central hypothyroidism (CCH) is defined as hypothyroidism due to insufficient stimulation of the thyroid gland by thyroid-stimulating hormone (TSH). Most newborn screening for congenital hypothyroidism in Japan uses either TSH screening alone or TSH with FT4 backup. Newborns with CCH can be missed during screening when measuring TSH, if the TSH levels are not elevated. Several regions in Japan use a combined TSH plus FT4 screening method to detect patients with CCH. However, it is controversial whether the combined method is ideal for detecting CCH.

A 15-month-old girl presented with severe growth failure and psychomotor retardation. She was diagnosed with combined pituitary hormone deficiency, including CCH. After the diagnosis was made, it was noted that the FT4 level measured using filter paper when she was a neonate was normal. Anecdotal experiences indicate that some children with CCH have normal thyroid function at birth, as did our patient. CCH should be considered in children with symptoms of hypothyroidism, such as developmental delay, growth disturbance, prolonged jaundice or chronic constipation, despite normal screening results using the combined method.

Key Words: congenital central hypothyroidism, central hypothyroidism, congenital hypothyroidism, newborn screening

緒 言

複合型下垂体機能低下症 (combined pituitary hormone deficiency: CPHD) は下垂体前葉から分泌される6種類のホルモンのうち複数のホルモンが障害された状態と定義される。原因としては分娩様式の変化により新生児仮死や骨盤位分娩による下垂体茎切断によるものは減少し、相対的に下垂体発生・分化に関係する転写因子の異常の頻度が増加している。近年は小児がん経験者における晩期内分泌合併

症としてのCPHDも注目されている。

甲状腺ホルモンは脳の発達・機能維持に非常に重要であり、胎児期、乳幼児期の甲状腺ホルモン作用不足は不可逆的な中枢神経障害を来す¹⁾。先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism: CH) はおよそ3,000~4,000人に1人の頻度であり²⁾、障害部位が甲状腺自体である原発性、下垂体や視床下部が障害される中枢性、甲状腺ホルモン作用不全による末梢性に分類される。CHは早期発見、早期治療する

ことで予後が大幅に改善されるため新生児マススクリーニング (newborn screening : NS) の対象疾患に含まれる³⁾。現在、日本で CH に対するスクリーニング項目は自治体によって若干異なるが、多くの地域で甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone : TSH) 単独測定または primary TSH/back up 遊離サイロキシン (free thyroxine : FT4) 方式を採用している。よって TSH が上昇しない先天性中枢性甲状腺機能低下症 (congenital central hypothyroidism : CCH) は見逃される可能性が高い。

今回我々は、発達の遅れ、筋緊張低下を主訴に受診し、CCH を含む CPHD と診断した1歳3カ月の女児を経験した。さらに振り返って新生児期の濾紙血にて FT4 を追加測定し、本児を新生児期に診断することが可能であったかどうか検討した。

症 例

患者：1歳3カ月の女児。

主訴：発達遅滞、筋緊張低下。

家族歴：健康な両親の第1子。家系内に近親婚はない。

周産期歴：妊娠中は特に異常なし。在胎40週6日、経膈分娩にて仮死なく出生した。出生体重は3,506g、身長50.0cm、頭囲は34.0cmであった。新生児黄疸にて光線療法を5日間施行した。NSでは異常を指摘されなかった。

現病歴：4ヵ月健診で定頸なし。発達の遅れを指摘され、地域保健センターに通っていた。5ヵ月時に近医受診し、血液、頭部MRI検査を施行するも特に異常は指摘されなかった。9ヵ月時から療育センターに通所を開始したが、身体は柔らかく弛緩していた。1歳3ヵ月時に floppy infant であることから当院に紹介受診となった。発達歴は、定頸7ヵ月、座位保持1歳0ヵ月で、独座は不可能であった。有意語もなかった。受診2日前より咳嗽、鼻汁、痰があり食欲低下しているということであったが、発熱はなく、平熱は35度台とのことであった。

入院時身体所見：身長66.0cm(-4.0SD)、体重7.3kg(-2.0SD)、頭囲46.8cm(+0.73SD)、Kaup指数16.7と成長障害を認めた。体温36.2℃、呼吸数28回/分、心拍数99回/分、血圧98/62mmHg。意識清明。頭髪はやや褐色で少ない。鼻根部平坦で前頭部突出あり。皮膚は乾燥あり。追視あり、眼球運動制限なし。胸部聴診にて軽度喘鳴あり。肝臓は右季肋下1.5横指触知。Scarf徴候、window徴候はともに陽性、引き起こし反応で head-lag あり、筋緊張低下

を認めた。四肢は筋力低下あり、下肢は pithed frog leg posture を呈した。深部腱反射は正常。外性器は正常女性型であった。

入院時検査所見：血糖29mg/dl、総ケトン体2,760μmol/L、IRI<0.3μU/ml。その他、血液一般・生化学は異常なし。尿検査異常なし。ホルモン基礎値は、IGF-I<4ng/ml、IGFBP3<0.2μg/ml、TSH 2.70μU/ml、FT3 2.30pg/ml、FT4 0.52ng/dl、LH<0.2mIU/ml、FSH<0.5mIU/mlであった。骨年齢はRoche法で6ヵ月相当であった。

入院後経過：身体所見にて著明な低身長と成長率低下、全身の筋力低下、特徴的な顔貌を認めたこと、血液検査にて低血糖、TSHの上昇を認めない甲状腺機能低下症を認めたことから CPHD を疑った。下垂体機能検査 (Table) を実施し、GHについてはアルギニン負荷試験で GH 頂値が3ng/mL以下、GHRP-2負荷試験で GH 頂値が10ng/mL以下と重症の分泌不全を認めた。GHRH負荷試験において GH 頂値が9ng/mL以下と低反応であった。TRH負荷試験で TSH は遷延反応、PRL分泌低下を認めた。CRH負荷試験で Cortisol は軽度の分泌低下を認めた。頭部MRIでは下垂体および下垂体茎は指摘できず、異所性後葉も認めず、トルコ鞍は浅く小さい (Fig. 1)。新版K式発達検査にて姿勢・運動DQ 49、認知・適応DQ 49、言語・社会DQ 61、全領域DQ 50であった。眼科的診察では特に異常を指摘されなかった。

診断と治療とその後の経過：CPHDと診断し、成長ホルモン、レボサイロキシン、ハイドロコルチゾン補充を開始した。補充療法開始後、低血糖は直ちに消失、筋緊張、筋力も徐々に改善、成長曲線 (Fig. 2) に示すように成長率も明らかに改善した。運動発達はつたい歩き1歳5ヵ月、独歩獲得1歳8ヵ月、精神発達は有意語1歳5ヵ月、二語文2歳3ヵ月と共に促進した。2歳10ヵ月時の田中ビネー知能検査VでIQ 91であった。

新生児期に診断可能であったか否かの検討：NSではTSH 2.9μU/ml (全血表示、カットオフ値10μU/ml)であった。当院で CPHD と診断後、保護者の承諾を得て保存してあった新生児期の濾紙血を用いて測定した FT4 は2.2ng/dl と低値ではなかった。

遺伝子検査：CPHDの原因検索として遺伝子検査を施行した。直接シーケンス法で HESX1, LHX4, PROP1, POU1F1, LHX3 を、MLPA法で GH1, POU1F1, PROP1, GHRHR, LHX3, LHX4, HESX1 を検索したがいずれも異常は認められな

Table Pituitary function test

Arginine tolerance test (0.5 g/kg)	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
GH (ng/ml)	0.33	0.15	0.56	0.45	0.26	
GHRH test (1 µg/kg)	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
GH (ng/ml)	0.14	0.6	0.75	1.06	1.1	0.72
TRH stimulation test (0.5 mg/m ²)	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
TSH (µU/ml)	3.78	16.28	16.38	17.75	17.59	
PRL (ng/ml)	1.5	4.4	3.5	3.2	2.8	
FT4 (ng/dl)	0.57				0.71	
CRH stimulation test (1.5 µg/kg)	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
ACTH (pg/ml)	10.7	63.19	54.1	53.5	48.9	
Cortisol (µg/dl)	5.2	8.1	9.5	10.8	11.3	
GHRP-2 test (2 µg/kg)	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	
GH (ng/ml)	0.29	0.41	0.25	0.25	0.26	
ACTH (pg/ml)	7.7	18.0	10.8	15.2	11.3	
Cortisol (µg/dl)	8.1	12.1	13.4	11.6	12.5	
LHRH stimulation test (0.1 mg/m ²)	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
LH (mIU/ml)	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	
FSH (mIU/ml)	<0.4	0.4	0.5	0.5	<0.4	

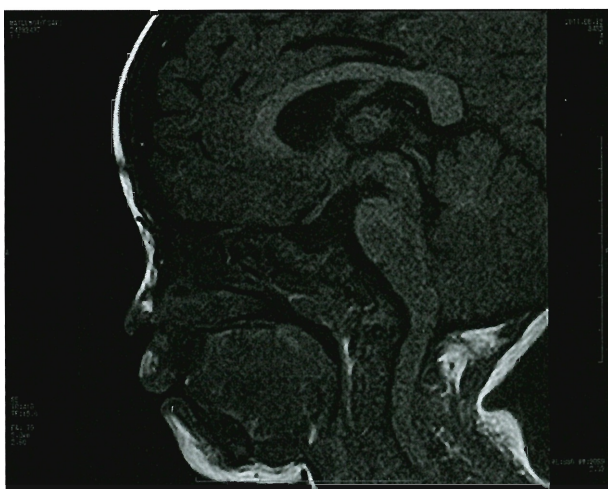


Fig. 1 T1-weighted image of brain magnetic resonance imaging.

Sagittal view showed the absence of the anterior pituitary lobe in the flat sella turcica as well as the absence of pituitary stalk without ectopic pituitary lobe.

かった。

考 察

CCHはTSHによる刺激が低下するため、甲状腺自体が正常であっても甲状腺ホルモン分泌が低下し

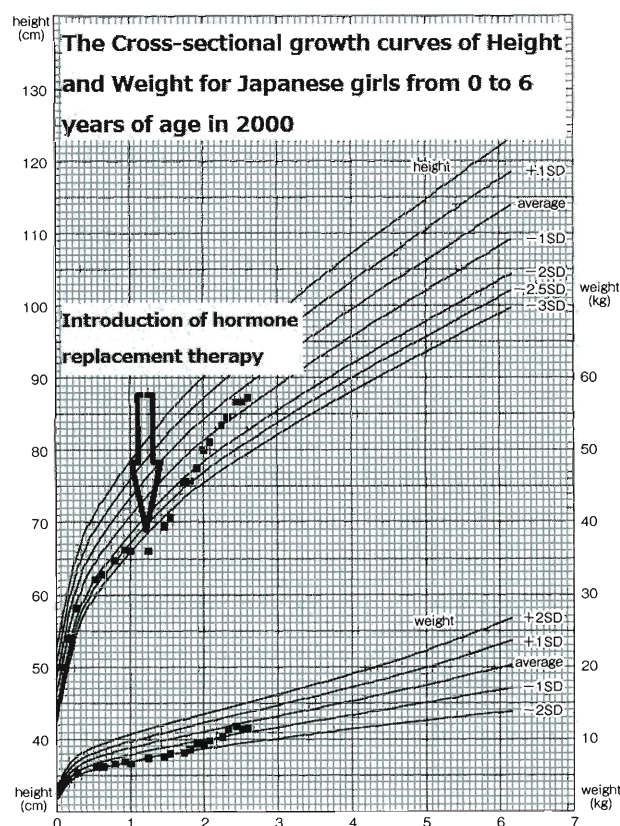


Fig. 2 Growth chart.

た状態である。原因として最も頻度が高いのは下垂体腺腫であり、100,000人当たり年に45.5人が下垂体腺腫を発症し、その61%がCCHであると報告されている⁹⁾。その他の原因としては下垂体卒中、頭蓋咽頭腫などの間脳一下垂体近傍腫瘍、empty sella、Sheehan 症候群、頭部外傷、くも膜下出血、薬剤性(レチノイド X レセプター機能調節剤、成長ホルモンなど)、リンパ球性下垂体炎、甲状腺機能亢進状態の母体から出生した児、下垂体の形成異常や下垂体組織特異的転写因子の異常などが挙げられる⁵⁾。従来、CCHは100,000人に1人の頻度と報告されていたが、札幌市で13,814出生に1人、神奈川県で20,714出生に1人、オランダで16,404出生に1人の頻度であり、さらにCHに占める割合としては札幌市で1:8.5、オランダで1:12.7と報告されている^{6)~8)}。

TSHは甲状腺機能低下症や亢進症を診断するための最もよい指標であるが、それは視床下部一下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバックが正常の場合という前提が存在する。よってTSHによる刺激が障害されている状態においてTSHのみをファーストラインとする検査ではCCHは当然見逃される。CHに対するNSは1974年にカナダ、日本でも1979年より実施された。NS開始当初は最初にT4を測定して、カットオフ値を下回った場合にTSHを測定する方法を多くのプログラムが採用していたが、TSHの測定精度の向上によって最初にTSHを測定する方法に推移した。一般的に前者は原発性以外にも中枢性やTSH遅発上昇型を診断することに優れ、後者は軽度の原発性や潜在性甲状腺機能低下症を診断することに優れている。日本の多くの地域でTSH単独測定またはprimary TSH/back up FT4方式を採用しているため、TSHが上昇しないCCHは診断できない。CHは早期に治療介入することによって治療後のIQが大きく改善するため、早い段階で診断に結びつける必要がある¹⁰⁾。よってCCHを診断するためにNSでTSHとFT4の同時測定が必要であると以前から指摘され、一部の地域ではすでに同時測定が施行している。曾根田らによる神奈川県のNSを元にした報告では、CCHと診断された児39人のうち17人(43.6%)はNSで異常を指摘されなかった⁷⁾。Nebesioらは42人のCCHのうち、NSでT4が低値であったのは8人(19%)に過ぎず、残りの34人(81%)はTSHとT4の同時測定でも診断できなかったと報告している¹⁰⁾。一方Van

TijinらはTSHとT4の同時測定にTBG測定を組み合わせる方法でNSにてCCHをすべて診断できたとして、CCHはスクリーニングが可能であると報告している⁸⁾。神奈川県の報告では本児と同様に複数の下垂体前葉ホルモンの欠損を合併するCPHDの症例においてNSで見逃される症例が多かった⁷⁾。我々の症例も札幌市や神奈川県のNSの基準に当てはめたとしても新生児期に診断することはできなかった。CPHDの原因となる下垂体転写因子の異常におけるTSH分泌不全の程度は症例によって差異があることが知られている。PROPI遺伝子異常症においてTSH分泌不全と診断される中央値8~9歳という報告もある¹¹⁾。原発性のCHに比べてCCHの知能予後はよいことが知られている。以上のことから新生児期に甲状腺ホルモン作用不足を呈さない、もしくは程度が軽い症例が存在し、それがNSで診断できない主な理由と考えられる。

本児においては、乳児期早期から咳嗽・喘鳴を呈するエピソードが多かったが、高熱は出さないこと、子供にしては平熱が低く汗をかかないことが気になっていたと保護者が述べていた。当科紹介に至るまでに発育・発達の遅れに加えて、皮膚の乾燥や平熱が低いこと便秘などの所見に気付かれて検査が実施されていたら、もう少し早期の診断と治療開始が可能であった。NSで診断されないCHの存在を認識することが重要である。

結 論

CHは治療により中枢神経障害を予防できる数少ない疾患の一つである。NSで見逃されるCHが存在するという認識の下で発達遅滞、筋緊張低下、成長障害、遷延性黄疸や便秘など甲状腺機能低下症を疑わせる症状を呈する場合、その他の下垂体前葉ホルモンの欠乏の症状を呈する場合、中枢性尿崩症、視神経異常を呈する場合には、CCHを積極的に診断することが重要である。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Klein AH, Meltzner S, Kenney FN: Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 81: 912-915, 1972
- 2) Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 102: 653-654, 1983
- 3) American Academy of Pediatrics, Rose SR, American Thyroid Association et al: Update of newborn screening and therapy for congenital hy-

- pothyroidism. *Pediatrics* **117**: 2290–2303, 2006
- 4) **Regal M, Páramo C, Sierra SM et al**: Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* **55**: 735–740, 2001
 - 5) **Yamada M, Mori M**: Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **4**: 683–694, 2008
 - 6) **Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K et al**: Central congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Sapporo, Japan (2000-2004): It's prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* **17**: 65–69, 2008
 - 7) 曾根田明子, 安達昌功, 室谷浩二ほか : 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症の疫学的調査. *日マス・スクリーニング会誌* **21** : 23–28, 2011
 - 8) **Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr et al**: Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 3350–3359, 2005
 - 9) **LaFranchi SH, Austin J**: How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol* **20**: 559–578, 2007
 - 10) **Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM et al**: Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr* **156**: 990–993, 2010
 - 11) **Mody S, Brown MR, Parks JS**: The spectrum of hypopituitarism caused by PROP1 mutations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **16**: 421–431, 2002