

## 厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業） （分担）研究報告書

### 日本の先天性甲状腺機能低下症患者における 新生児期の臨床データと全国出生データとの比較

研究協力者 顧 艶紅 国立成育医療センター研究所成育政策研究部流動研究員  
分担研究者 原田 正平 国立成育医療センター研究所成育医療政策研究室室長  
研究協力者 青木 菊麿 母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局部長  
研究協力者 齋藤 友博 国立成育医療センター研究所成育社会研究部成育疫学室長  
主任研究者 加藤 忠明 国立成育医療センター研究所成育政策研究部部長

**研究要旨** 母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マススクリーニング全国追跡調査の集計結果を用いて、日本の先天性甲状腺機能低下症（CH）患者における新生児期の臨床データについて分析した。対象は全国で1994年4月から2003年3月までに出生した新生児の中で、マススクリーニング陽性となり新生児期に治療を受けたCH患者1586例で、性比（女/男）は1.24であった。CH患者の6.1%は染色体異常症を合併し、20.3%は帝王切開によって生まれ、23.3%は甲状腺内外の奇形を伴い、13.5%は早産で、19.7%は出生体重が2500g以下であったが、Light-for-date infantは少なかった。これは低出生体重より早産の方は危険因子であることを示唆している。今後、母親の出産時の年齢、妊娠時の状況や患児の出生順位のデータを収集し分析する必要がある。CH患者の新生児期に最も多い早期症状は黄疸の遷延で、次いで体重増加不良と不活発であった。欧米で報告された難聴の合併についての日本での状況は不明で、今後新たにデータを収集し検討する必要がある。

見出し語：

新生児マススクリーニング、先天性甲状腺機能低下症、新生児学、疫学、EBM

#### 【研究目的】

日本では1977年に先天性甲状腺機能低下症（Congenital hypothyroidism、以下、CH）のマススクリーニングの全国実施が始まった。CH患者の新生児期の状況を把握するため、新生児期から治療が始まったマススクリーニング陽性者の追跡調査の結果をまとめて、新生児期のデータを全国出生データと比較した。

#### 【研究方法】

母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マススクリーニング全国追跡

調査の集計結果を用いて分析した（回収率100%～50%）<sup>1)</sup>。対象は1994年4月から2003年3月までに生まれ、マススクリーニング陽性で新生児期に治療し始めたCH患者1586例であった。

全国出生データは主に厚生労働省大臣官房統計情報部企画課の「人口動態統計」によった。

統計はSPSS14.0を用いて、行った。

#### 【研究結果】

1. 家族歴など

対象患者の性比(女/男)は1.24であった。

近親婚、新生児仮死、帝王切開、及び奇形の割合は全国出生データより有意に高かった(表1)。

同胞でCHを罹患した割合は5.0%で、母親の甲状腺疾患罹患率は3.4%であった。

同胞例の有無の記載のある502例中近親婚であるか、同胞例または母親に甲状腺疾患がある患者数は45例であり、これらは9.0%の発症に遺伝的な要因が関与することが示唆された。

本邦の近親婚の割合は年々減少していて、最新のデータは1983年の0.4%であった<sup>9)</sup>。

## 2. 出生身長・体重

男女ともに、46 cm以下の出生身長の割合は全国のデータより有意に高かった(表1)。

すべての出生年での胎週数37週未満の割合、また2500 g未満の出生体重の割合は全国出生データより有意に高かった(表2)。

在胎週数別に平均出生体重を表3と図1に示す。在胎週数31週と32週の男児において、Light-for-date infant (LFD)が認められた。

## 3. 初診時症状

初診時の症状と症状別の初診日齢を表4に示す。頻度の多い順に、黄疸の遷延、体重増加不良、不活発、臍ヘルニア、小泉門径1 cm以上、手足の冷感、皮膚乾燥、巨舌、嘔声、便秘、浮腫、及び甲状腺腫であった。

### 【考察】

今回の研究により1994年4月から2003年3月までにマススクリーニング陽性で治療を受けた新生児の全体像が明らかになった。

すなわち、6.1%は染色体異常症を合併し、20.3%は帝王切開によって生まれ、23.3%は甲状腺内外の奇形を伴い、13.5%は早産で、19.7%は出生体重が2500 g以下であったが、LFDは少なかった。

これは低出生体重より早産の方が危険因子であることを示唆している。今後、母親の出産時の年齢、妊娠時の状況や患児の出生順位のデータを収集し分析する必要がある。

CH患者の新生児期に最も多い早期症状は黄疸の遷延であった。

本調査で、CH患者の同胞例中のCH発症は

5.0%にみられ、フランス人CH患者での調査結果(2.0%)より高かった<sup>8)</sup>。

心臓奇形を合併する割合はイタリア人CH患者での調査結果と同じであった<sup>9)</sup>。

CH患者での難聴の合併症は欧米で報告されているが、日本CH患者では合併状況が不明で<sup>10)</sup>、今後調査の必要がある。

### 【参考文献】

1. 猪股弘明、青木菊麿。クレチン症マススクリーニングの全国追跡調査成績(1994-1999年度)日本マス・スクリーニング学会誌 2003年第13巻3号ページ27-32。
2. 大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室「人口動態統計」。
3. 今泉洋子。近親婚の頻度に影響をおよぼす要因に関する研究。人口問題研究第182号1987年4月発行ページ1-17。
4. 大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室「医療施設調査」。
5. 平原史樹。厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究。平成16年度研究報告書。
6. 中込弥男、他。染色体異常症の診断技術の向上に関する研究。厚生省心身障害研究報告書、先天異常モニタリングに関する研究。昭和55年度研究報告書。
7. 小川雄之亮、他。日本人の在胎別出生時体格基準値。日本新生児学会誌。1998年34巻ページ624-632。
8. Castanet M, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2009-14.
9. Olivieri A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):557-62.
10. Francois M, Bonfils P, Leger J, Avan P, Czernichow P, Narcy P. Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. Acta Otolaryngol. 1993 Jan;113(1):39-42.

表1. CH患者新生児期の各データ、及び全国データとの比較

	CH患者での割合、 (9.0%; 45/502)	及び (95%信頼区間)	全国出生データ
家族歴 (①+②+③)			
①近親婚	はい 0.8% (4/528) {いいえ 94.1% (497/528)} {不明 5.1% (27/528)}		0.40% in 1983 <sup>3)</sup> ; 4.20% in 1962 <sup>3)</sup> ; 9.60% in 1942 <sup>3)</sup>
②同胞例 (CH)	はい 5.0% (25/502) いいえ 95.0% (477/502)		
③母親の甲状腺疾患	はい 3.4% (18/526) いいえ 93.7% (493/526) 不明 2.9% (15/526)		
周産期歴			
分娩			
頭位分娩	74.9% (1133/1511);	(72.8-77.2)	
骨盤位分娩	1.5% (22/1511);	(0.9-2.1)	
帝王切開	20.3% (306/1511);	(18.2-22.2)	病院: 15.9% (1993-2002) <sup>4)</sup> ; 診療所: 10.6% (1993-2002) <sup>4)</sup>
不明	3.3% (50/1511);	(2.4-4.2)	
新生児仮死	はい 9.2% (141/1527); いいえ 90.2% (1377/1527); 不明 0.6% (9/1527);	(7.8-10.7) (88.7-91.7) (0.2-1.0)	0.53% (16/3005, 本研究部調査結果)
出生身長、<46 cm	男児: 17.3% (23/133), 女児: 24.9% (43/173),	(10.9-23.7) (18.4-31.3)	男児: 9.4% in 1990, 10.1% in 2003 <sup>2)</sup> ; 女児: 13.1% in 1990, 14.0% in 2003 <sup>2)</sup>
出生頭囲、cm (Mean±SD, range)	男児: 32.8±2.4, 23.4-38.0, n=82; 女児: 32.6±2.7, 20.0-47.0, n=107		男児: 33.5 in 1990, 33.3 in 2002 <sup>2)</sup> ; 女児: 33.1 in 1990, 32.9 in 2002 <sup>2)</sup>
奇形の合併 (甲状腺内、外)	2328/10,000 (355/1525), (甲状腺内: 951/10,000; 甲状腺外: 1495/10,000)	(2245-2411)	180/10,000 (1538/84449, 1997-2001) <sup>5)</sup>
ダウン症候群 (DS)	557/10,000 (85/1525),	(442-673)	8.6/10,000 <sup>5)</sup>
心室中隔欠損症 (VSD)	190/10,000 (29/1525),	(122-259)	14.1/10,000 <sup>5)</sup>
心房中隔欠損症 (ASD)	184/10,000 (28/1525),	(116-251)	5.5/10,000 <sup>5)</sup>
動脈管開存症 (PDA)	151/10,000 (23/1525),	(90-212)	9.3/10,000 <sup>5)</sup>
ファロー四徴症 (TF)	13/10,000 (2/1525),	(5-31)	2.7/10,000 <sup>5)</sup>
甲状腺形成異常			
甲状腺欠損	2.3% (37/1586)		
甲状腺低形成	2.9% (46/1586)		
異所性	3.9% (62/1586)		
染色体異常の合併	6.1% (93/1525)	(4.9-7.3)	0.6% <sup>6)</sup>

表2. 1994年4月から2003年3月にかけてCHの確定者の在胎週数と出生体重、及び全国データとの比較

出生年	% (在胎週数)		% (出生体重)	
	<37 weeks, >42 weeks (95% CI)		<2500g (95% CI)	
	CH	全国出生 <sup>2)</sup>	CH	全国出生 <sup>2)</sup>
1994	14.8 (8.7-21.0), 0.0	4.8, 1.3	16.8 (10.4-23.2)	7.3
1995	9.8 (5.4-14.3), 0.0	4.9, 1.2	16.9 (11.4-22.4)	7.5
1996	13.3 (8.0-18.6), 0.0	5.0, 1.2	14.1 (8.8-19.5)	7.5
1997	12.0 (7.4-16.6), 0.5	5.0, 1.2	15.5 (10.4-20.7)	7.9
1998	13.4 (8.6-18.2), 0.0	5.1, 1.1	21.0 (15.3-26.7)	8.1
1999	14.3 (9.2-19.4), 0.0	5.2, 0.9	22.5 (16.6-28.4)	8.4
2000	9.4 (5.2-13.7), 0.0	5.4, 0.8	18.2 (12.6-23.9)	8.6
2001	17.6 (11.0-24.1), 0.0	5.3, 0.8	21.1 (14.1-28.0)	8.8
2002	20.1 (13.7-26.6), 0.0	5.4, 0.8	21.5 (14.9-28.1)	9.0
2003	10.3 (0.7-19.8), 0.0	5.5, 0.7	15.4 (4.1-26.7)	9.1
1994-2003 (95% CI)	13.5 (11.8-15.2), 0.066 (-0.1-0.2)	5.1, 1.0	19.7 (17.7-21.7)	8.2

表4. CH患者の初診時症状及び症状が初めてカルテに記載された日齢

初診時に 主な臨床症状	割合% (症状のある患者数/対象患者)			症状が初めてカルテに記載された日齢			
	全体	< 2500g	> & = 2500g	Mean±SD(日)	Median (日)	範囲 (日)	人数
黄疸の遷延	52.1 (174/334)	44.4 (32/72)	33.6 (140/417)	17.0±10.9	15	0-70	168
体重増加不良	29.7 (116/391)	35.6 (21/59)	19.8 (82/414)	10.1±11.1	5	4-67	95
不活発	19.9 (83/417)	26.7 (16/60)	14.6 (60/411)	10.2±11.2	5	4-67	67
臍ヘルニア	16.4 (71/433)	8.2 (5/61)	14.1 (58/412)	8.4±9.1	5	4-59	61
小泉門径 1cm 以上	16.2 (65/401)	12.5 (7/56)	13.7 (52/380)	19.1±16.8	14	0-28	64
手足の冷感	13.8 (60/435)	10.0 (6/60)	11.4 (46/405)	15.0±12.0	13	0-31	58
皮膚乾燥	9.7 (44/453)	5.0 (3/60)	8.4 (34/406)	9.2±10.7	5	4-59	38
巨舌	9.0 (42/465)	4.9 (3/61)	8.2 (34/414)	8.5±7.2	5	4-31	34
嘔声	8.8 (40/454)	5.2 (3/58)	8.2 (33/404)	7.0±5.5	5	4-28	33
便秘	8.3 (38/458)	18.7 (14/75)	5.6 (23/409)	10.1±10.4	5	1-50	32
浮腫	3.3 (16/489)	1.6 (1/61)	2.4 (10/412)	8.0±6.7	5	4-28	13
甲状腺腫	2.7 (13/481)	1.6 (1/61)	2.7 (11/404)	14.6±11.0	13	0-40	13

表3. CH男児と女児の各在胎週数の出生体重の平均値(95%CI)、標準偏差、最大値及び最小値。

CH男児出生体重								CH女児出生体重							
在胎週数	人数	平均値 kg	標準 偏差	平均値の95%CI		最小値	最大値	在胎週数	人数	平均値 kg	標準偏差	平均値の95%CI		最小値	最大値
				下限	上限							下限	上限		
24	2	0.591	0.100	-0.311*	1.493	0.520	0.662	23	2	0.558	0.103	-0.364*	1.479	0.485	0.630
25	2	0.877	0.010	0.788	0.966	0.870	0.884	24	3	0.607	0.192	0.131	1.082	0.393	0.763
26	2	0.864	0.017	0.712	1.016	0.852	0.876	25	5	0.656	0.155	0.464	0.849	0.398	0.790
27	4	1.074	0.179	0.788	1.359	0.916	1.320	26	4	0.737	0.144	0.507	0.967	0.538	0.884
28	8	1.091	0.352	0.797	1.386	0.527	1.698	27	4	0.942	0.297	0.469	1.415	0.564	1.234
29	3	1.298	0.273	0.619	1.977	1.010	1.554	28	8	1.010	0.395	0.679	1.340	0.446	1.406
30	7	1.207	0.432	0.808	1.607	0.566	1.692	29	4	1.212	0.266	0.788	1.636	0.878	1.505
31	4	1.041	0.552	0.162	1.920	0.520	1.677	30	4	1.477	0.257	1.068	1.885	1.282	1.854
32	10	1.415	0.550	1.022	1.808	0.606	2.268	31	6	1.508	0.318	1.174	1.841	0.997	1.844
33	6	2.189	0.737	1.415	2.962	1.152	3.182	32	8	1.411	0.440	1.043	1.779	0.840	2.102
34	9	1.948	0.595	1.490	2.405	1.328	3.218	33	10	2.157	0.473	1.818	2.495	1.476	2.690
35	11	1.894	0.435	1.602	2.187	1.292	2.844	34	5	1.906	0.858	0.841	2.972	0.736	2.678
36	32	2.335	0.525	2.145	2.524	1.422	3.850	35	12	2.111	0.529	1.775	2.447	1.208	2.900
37	53	2.706	0.423	2.590	2.823	1.620	3.770	36	28	2.439	0.364	2.298	2.580	1.592	2.998
38	131	2.870	0.391	2.802	2.937	1.836	3.920	37	68	2.655	0.427	2.552	2.759	1.324	3.898
39	140	3.014	0.379	2.951	3.077	1.926	4.172	38	110	2.803	0.360	2.735	2.871	1.610	3.670
40	166	3.123	0.336	3.071	3.174	2.132	4.026	39	193	2.920	0.368	2.868	2.972	1.918	3.884
41	68	3.302	0.352	3.217	3.387	2.430	4.146	40	203	3.113	0.372	3.061	3.164	1.878	4.425
42	14	3.443	0.368	3.231	3.656	2.564	4.030	41	122	3.248	0.376	3.181	3.316	2.410	4.034
								42	32	3.342	0.401	3.197	3.486	2.585	4.174
								43	1	3.195				3.195	3.195
合計	672	2.838	0.654	2.788	2.887	0.520	4.172	合計	832	2.846	0.638	2.802	2.889	0.393	4.425

\*は計算上の値である。

図1. 出生体重基準曲線<sup>7)</sup>; xはCH患者

