

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)

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

2014年6月18日

【ガイドライン作成の目的】

日本では先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングが1979年から施行され、早期診断、早期治療により知能予後は改善している。その頻度は当初出生約4000に対して1名の割合であったが、近年、その頻度が増加していると報告されている。それは特にサブクリニカルと診断される先天性甲状腺機能低下症が増えていることがその要因の一つである。

本症は永続的な治療が必要とされる疾患であり、不必要な治療を避けるためにもマス・スクリーニング陽性者に対する確定診断・治療は専門医療機関が望ましい。

1998年に日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会により「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年版)」が作成された。その後様々な新たな知見が明らかにされ、知能予後、成人期の問題点なども明らかにされてきた。そこで今回これらの新しい知見を踏まえ、1998年度版のガイドラインの改訂を試みた。

【対象とする疾患・病態】

原発性先天性甲状腺機能低下症

【ガイドラインの利用者】

小児内分泌を専門とする医師、小児科専門医、小児科を標榜する医師、医師全般、マス・スクリーニング事業に関わる検査担当者、患者

はじめに

甲状腺ホルモンは胎児期、乳児早期の神経発達に必須のホルモンである。先天性甲状腺機能低下症(Congenital hypothyroidism, 以下CH)は甲状腺ホルモンの分泌不全により、神経細胞の障害を引き起こし、重症な場合には精神運動発達の遅れを示す。CHは精神運動発達遅延を示す疾患のなかで早期発見、早期治療により予防できるものであり、世界的に新生児マス・スクリーニングが行われ、その効果が認められることは周知の事実である(1,2)。日本ではCHのマス・スクリーニングが1979年から施行され、その効果

を上げてきた (3-5)。1998 年に日本小児内分泌学会より「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」が出されている(6, 7)。その後、CH の頻度は一部の地域で増加しており、正所性の軽度の合成障害と思われる症例が増加しているとされる (8, 9)。さらに成人 CH の予後、CH の分子遺伝学的成因の一部も明らかになってきている。2006 年にアメリカ小児科学会より CH の診療ガイドラインがだされている(10)。また 2010 年にはヨーロッパ小児内分泌学会においても以前のガイドライン(11)の見直しを目指し、CH の診療・治療コンセンサス会議が行われ、新たなガイドラインが 2014 年に公開された (12)。

そこで今回これらの新しい知見、諸外国の知見を踏まえ、今回は CH の中でも新生児マス・スクリーニングで発見される原発性 CH についての診断・治療のガイドラインの改訂を行った。(ガイドラインでの CH の使用については全て原発性 CH を取り扱っている。)

ガイドラインにはステートメントを記載し、それぞれ「グレード」と「エビデンスレベル」を記載した。グレードは推奨度の強さを示し、エビデンスレベルはその根拠となる研究の水準を示した。

グレードによる推奨度については論文化された所見に基づくことを基本としたが、十分な論文化された所見が存在しない場合や適切と思われる場合エキスパートオピニオンを記載した。

グレードレベル

1. 強い推奨「殆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。

実際のマス・スクリーニングと臨床の現場でさらに利用しやすいように、ガイドラインをもとにした Q&A を作成した。

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(以下 **congenital hypothyroidism, 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因る先天的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的な甲状腺機能低下症が存在する。(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のなか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 (●○○)

【解説】

a. CH

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因る先天的な甲状腺ホルモン分泌不全の総称である。甲状腺ホルモンは胎生期・新生児期・乳幼児期の神経髄鞘形成に不可欠であり、この時期の甲状腺ホルモンの不足は不可逆的な知能障害をもたらす。一方、甲状腺ホルモンは直接骨成熟に関与するほかに、成長ホルモン分泌を刺激し、成長ホルモンによる **insulin-like growth factor 1** 産生を促進するため、甲状腺ホルモンの作用不全は二次性に成長ホルモン分泌不全、骨化成熟障害を引き起こし、成長障害、成人後の早期骨粗鬆症をもたらす。

最近では甲状腺機能低下を示す病態として、末梢での甲状腺ホルモンの作用不全を示すものの成因が明らかになってきた。甲状腺ホルモン受容体異常(甲状腺ホルモン不応症(**Resistance to thyroid hormone; RTH**、甲状腺ホルモン受容体 α , β の異常)、脳内への甲状腺ホルモンのトランスポーターの異常(**Monocarboxylate transporter 8; MCT8**の異常)、

甲状腺ホルモン活性化異常 (Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP2 異常症) である。

表 1 に高 TSH 血症を呈する疾患、状態を記載した。CH 以外にも高 TSH 血症を示す状態も存在する。CH は真のそして永続的な治療が必要なものと、一過性 CH、サブクリニカル CH 分類される (一過性 CH、サブクリニカル CH の定義は後述) (1, 6, 8-12)。しかし、この両者の明確な線引きが困難なこともある。例えば、一過性 CH においても、形態学的異常、あるいは何らかの甲状腺系に關与する遺伝子異常が存在することが明らかになった (13-18)。

b. 一過性 CH

一過性に TSH 高値・FT4 低値を示し、その後、継続して正常な甲状腺機能を認める場合を一過性 CH と呼ぶ (1, 6)。北米での頻度はマス・スクリーニング陽性児の 5~10%、あるいは 50, 000 出生に 1 人とされているが (1)、フランスからの報告では 1981 年から 2002 年までにマス・スクリーニング陽性であった児の 40%が一過性であったと報告されている (19)。

以下に一過性 CH をきたしうる原因を記載した。

① ヨード欠乏

日本ではヨード欠乏は稀である。ヨーロッパで母体のヨード欠乏により、特に早産児に多く認められると報告されている (19)。

②バセドウ病母体の服用した抗甲状腺剤の影響

母親に投薬された抗甲状腺剤が胎児の甲状腺ホルモンの合成を抑制する。この状態は出生後数日から 2 週後まで続く。またバセドウ病母体から出生した新生児に、一過性中枢性甲状腺機能低下症を認めることがある。これは、胎児期に過剰な甲状腺ホルモンに暴露された影響で、児の視床下部一下垂体系が一時的に抑制をうけるためと考えられている(20)。

③母体からの阻害型抗体の移行

甲状腺疾患を有する母体からの阻害型 TSH : 阻害型 TSH 受容体抗体 (以下 TSBAb) の移行によって発症する (9, 14, 21, 22)。阻害型抗体の作用は出生後 3 から 6 ヶ月続く。原田らは、1981 年から 1994 年の 13 年間の北海道における約 57 万人の新生児マス・スクリーニングで、母体の TSBAb の移行による一過性 CH は 1 例であると報告している(14)。新潟県の 2002 年から 2010 年 3 月までの検討では母体の TSBAb による一過性 CH は 4 例で、その発症頻度は 1/40, 000 人と報告している(22)。

④低出生体重児

低出生体重児では一過性 CH が多いことも知られている (1, 6, 10, 23-25)。(低出生体重児については別項も参照)

⑤ヨード過剰

世界で有数のヨード消費地域であるわが国で、ヨード欠乏を呈することは極めて稀である。本邦では、ヨード過剰による一過性 CH を診る機会は少なくなく、今まで多くの報告がある(6, 26, 27)。在胎 36 週以前の胎児は、ヨードに暴露された状況でも甲状腺へのヨード摂取を抑制できず、また、腎からのヨード排泄率も低いため、胎児はヨード過剰の影響を受けやすいと考えられている。ヨード過剰を起こしうるものとして、ヨード剤による消毒、卵管造影の時に使用する油性造影剤、ヨードを多く含む食品、調味料、含嗽薬が挙げられる。

但し油性造影剤を用いた卵管造影をうけた妊婦すべてから、一過性 CH を発症することではなく、むしろ発症の頻度は低い(28, 29)。ヨード過剰により一過性 CH を発症するには、何らかの他の環境要因、遺伝要因の関与が想定されている。

⑥ Dual oxidase 2 (DUOX2)、Dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2)異常症

DUOX2 は甲状腺内において無機ヨードを有機化する際に必要な H₂O₂ を産生する酵素である。DUOXA2 は DUOX2 の作用を発揮するのに必要な因子である。DUOX2 遺伝子の両側アレルの機能喪失変異によって(16, 17)、DUOXA2 の両側アレル変異によって一過性 CH がそれぞれ、発症することが報告された (30)。

以上一過性 CH の成因について概説した。実際に、ヨード欠乏地域での一過性 CH の IQ が低かったとする報告もある(31, 32)。従って永続性の場合と同様に、一過性ではあっても、甲状腺機能低下状態にあることにかわりはなく、甲状腺ホルモン補充治療を行なう必要がある。

明らかな誘因が確認されない症例では、後述のサブクリニカル CH との異同が問題となる。甲状腺機能正常化した後も、できれば専門医のもとで、慎重な経過観察がなされることが望ましい。

c. サブクリニカル CH

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る。TSH を指標にマス・スクリーニング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るが、甲状腺ホルモン低値を認め程度の軽い CH と診断することもある (1, 5, 6, 10, 33)。このような症例が諸外国の報告では多くがサブクリニカルとの名称が使用されているため、

今回のガイドラインではサブクリニカル CH と呼称し、軽症と診断した CH も含むものとした。しかしサブクリニカルと軽症の鑑別が可能であるかについてはエビデンスのある研究はなく、今後も検討が必要である。また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。従って、明らかな甲状腺機能低下症の有無について、特に新生児期から生後 3 ヶ月程度は非常に慎重に経過を追跡する必要がある。

サブクリニカル CH の中には、甲状腺の形態異常（半葉欠損、腫大、低形成）や、TPO 遺伝子および TSHR 遺伝子の変異を少なからず認めるとしている (15)。また軽度 TSH 高値であった症例が、後に永続性の CH と診断されることが知られている(34-36)。しかしどの程度の TSH 高値から異常と考えるかについては、世界的に明確な基準がなく、臨床諸家の裁量に委ねられているのが現状である。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（新生児期を除く）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うというものである(37, 38)。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が現在のところ存在しないため治療は慎重をきすべきという意見もある(39)。

西山らは、ヨード含有食品の多量摂取による一過性 CH と思われた症例が、経過観察中 TSH 再上昇をきたし、サブクリニカル CH 症と再診断される症例が多いことを報告している(40)。わが国でのサブクリニカル CH 症では、このような食事性ヨードの影響も関連している可能性もある。

従って現状で本邦でのエキスパートのアンケート調査に基づき、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、サブクリニカル CH と定義した。サブクリニカル CH で治療を行っていない場合には甲状腺機能検査を行いつつ、慎重に経過を観察する。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も念頭におく。

d. 乳児一過性高TSH血症

乳児一過性高 TSH 血症とは①精査時に血清 TSH が高値（精査施設で高値と判定したもの、マス・スクリーニング濾紙血のみ高値のものは除く）で、血中甲状腺ホルモン値が常に年齢相当の正常範囲内。②乳児期に TSH が正常化する（TRH 負荷試験で過大反応を呈するものは除く）。③甲状腺機能低下を引き起こす原因（母親の抗甲状腺剤投与、阻害型 TBII, 胎児造影、母体や新生児へのヨード大量暴露など）がない。④甲状腺エコーまたは甲状腺シンチグラフィーおよび摂取率に異常がない。⑤TSH 測定系に干渉す

る物質の存在が否定されることの全てを満たすものと考えられる(6)。初期の定義の段階で、乳児の甲状腺ホルモン値が正常範囲内でTSHが高値の病態を、サブクリニカルCHなのか下垂体甲状腺ホルモン不応なのか、鑑別出来ないため、命名された経緯がある(41)。現在でもサブクリニカルCHとの鑑別にはしばしば困難を要する。可能な限り専門医が診療を行うことを考慮する。また乳児一過性高TSH血症と診断された例でも、後年にTSHが再上昇を認め、機能低下になることがあるので、経過を観察する必要がある(6)。

2. 新生児マス・スクリーニング

2-1. 新生児マス・スクリーニングの有用性

【推奨】

2-1-1. CHのマス・スクリーニングは新生児マス・スクリーニング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. マス・スクリーニング陽性となった新生児が迅速で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)

【解説】

新生児マス・スクリーニング開始以前、CHはチェックリスト12項目(遷延性黄疸、便秘、臍ヘルニア、体重増加不良、皮膚乾燥、不活発、巨舌、嗄声、四肢冷感、浮腫、小泉門開大、甲状腺腫)を中心に臨床症状から診断されていた。しかし、これらの症状は非特異的であり、臨床症状からの早期発見診断は困難であり、しばしば見逃されていた。したがって多くの症例は典型的な症状を示してから、すなわちCHの症状を発症してから病院を受診する状況で、精神運動発達遅滞を呈していた(42, 43)。中島らは1973年1月から1977年12月までの5年間に診療されたクレチン症497名を対象にアンケート調査を実施した(43)。治療開始年齢は1ヶ月以内が6.8%、3ヶ月以内が19.8%であった。治療後にもかかわらず、IQ75未満の精神遅滞を示す症例が43%を占め、IQ90以上を示すものは33.3%のみで、2/3がボーダーラインを含む精神遅滞を有していた。しかし、初診時年齢が1歳以降の患児では、IQ90以上の患児の頻度が28.2%であったのに比べて、初診時年齢が3ヶ月未満の患児のそれは59.3%と有意に良かった。身体成長発育予後に関しては、治療により-3SD以下の高度の低身長を呈する患児の頻度が45%か

ら 11.8%に減少しているが、-2SD 以下の低身長を示す患児が約 30%を占めていた。これらの成績からマス・スクリーニングによる早期診断・早期治療の重要性が指摘されていた。

成瀬、入江、宮井らは 1975 年に乾燥濾紙血中の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を RIA での測定法の開発に成功し、T4 測定法よりも見逃しの少ない TSH 測定による先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングを一部の地域で開始した(42)。1979 年からは行政事業として CH はフェニルケトン尿症などの新生児マス・スクリーニングプログラムに追加され、公費負担で実施されるようになった (4, 42)。1980 年代後半には高感度な enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法)が開発され、広くマス・スクリーニングに利用されている (44)。現在、出生児のほぼ 100%がマス・スクリーニングを受検し、マス・スクリーニング開始以降、CH の知能予後は著しく改善し、不可逆性の知能障害、成長障害を残す症例はほとんどみられなくなっている (3, 5, 45-47)。

2-2 新生児マス・スクリーニングの実際

【推奨】

2-2-1. CH のまずは 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(15~30mIU/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 TSH 値が各マス・スクリーニング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(●●○)

(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が必要な症例が 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) 地域によっては採血医療機関で再々採取(3 回目採血)を行い、精査対象者を絞り込んでいる。マス・スクリーニング検査施設における濾紙血液によるマス・スクリーニング段階を長引かせることなく、十分な保護者への説明と指導が条件となる。

エキスパートオピニオンとして2回目採血の日齢を遅くとも日齢14とすることがよいと思われる。

追記：マス・スクリーニング段階での注意事項

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のマス・スクリーニングは哺乳影響を受けないので、可能な限り規定の日齢4から6での採血を行なうことを周知徹底する。

(低出生体重児での注意事項は別項参照)。

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、マス・スクリーニング陽性者の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に速やかに行な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ード含有消毒剤が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マス・スクリーニングの立場からは、ヨード含有消毒剤を控えることが望ましい。

2-2-3. TSH と FT4 を同時に測定するマス・スクリーニングでは中枢性先天性甲状腺機能低下症を発見する事が可能であるが、TSH のみのマス・スクリーニングでは中枢性先天性甲状腺機能低下症を発見できないことを考慮する。 2(●●●)

2-2-4

マス・スクリーニングで発見されないCHが存在する。1(●○○)

【解説】

初回採血検体では陽性基準のTSH値が30 mIU/L(全血)以上の場合には即精検とすることが以前のガイドラインでも推奨されている(6)。米国からでも30 mIU/L以上で即精査になることが多いとされている(1, 10, 48)。1998年版ガイドラインに基づいて、初回採血検体で精密検査とする基準値は多くの地域で30 mIU/L以上となっているが、全国的に統一されているわけではない(42, 49, 50)。1998年版ガイドラインが公表されて以降、南谷らにより2008年度にマス・スクリーニング運用の全国の状況を把握する目的で全国の検査機関(全47施設)を対象にアンケート調査が行われ(50)、1995年度に新美らによりなされた調査(48)と比較検討が行われている。その結果即精密検査のTSH

値のカットオフ値を推奨されている 30 mIU/L (全血) 以下に設定している施設の割合は 89.4%であり、1995 年の 52.9%より増加していた。初回採血検体 TSH \geq 30 mIU/L の検体では 138 例 (的中率 56.8%) が CH と診断され、1995 年度よりの中率は上昇していた。

即精密検査の TSH カットオフ値が 30 mIU/L より高い施設のカットオフ値を 30 mIU/L に下げると仮定した場合には、精密検査数は 1 施設あたり 0.75 人増加するが精検率は 0.002%上昇、即精検での発見率は 3.6 に%上昇した(50)。

東京都では CH の TSH カットオフ値を 25 mIU/L とし、その検討結果を報告している (51)。マス・スクリーニングより即精密検査となったのは 35 人で、その 28 人が治療を開始し、7 人が無治療であった。永続性が 16 人、治療を継続しているが、病型未確定が 7 人、一過性の甲状腺機能低下症が 7 人、正常 5 人であった。即精密検査のカットオフ値を 30 mIU/L に上昇させた場合に、5 人の治療が遅れことになった。千葉県では即精密検査のカットオフ値を 15 mIU/L(全血)に設定しているが、マス・スクリーニングの値が 15-30 mIU/L で発見された患者のなかにも永続的 CH 患者が存在したと報告されている (52)。

南谷らのアンケート調査によれば CH と診断された症例に占める初回採血時濾紙血 TSH 30 mIU/L 未満の割合は 73.2%、再採血で診断される割合は 62.3%にのぼり、1995 年に比し増加していた(50)。イタリアからの報告では TSH のカットオフ値を 12 mIU/L に設定した場合には、CH の頻度は 1:1,816、20 mIU/L に設定すると 1:2,654 の頻度となるとしている (53)。そのフォロー結果は正所性が増加し約 20%が一過性であったが、約 40%が治療中止により TSH 5.0-9.9 mIU/L の上昇を示す軽度なサブクリニカル CH であったとしている。

アルゼンチンからの報告でも TSH のカットオフ値を 15mIU/L より 10mIU/L に引き下げた場合に CH の頻度は 1:2,904 から 1:2,412 まで増加したとしている(54)。しかしその内訳では低形成、異所性の頻度は減少し、正所性が増加した。英国からの初回のカットオフ値を 6 mIU/L に設定した報告があるが、この場合正期産児においても再採血率の上昇を認めている(55)。しかしカットオフ値の極端な低下は、重症で即治療が必要な CH を対象にしたものではないので、マス・スクリーニングする意義について疑問を呈する意見もある(39)。従って今後日本でのマス・スクリーニングでの TSH の初回、再採血時点でのカットオフ値の統一化について検討する必要がある。

わが国では、殆どの施設で、TSH を測定し、マス・スクリーニングを行っている。北米では T4 を測定し、その後 TSH 測定するマス・スクリーニングが長く行われていたが、

TSH の測定感度が上昇し、徐々に TSH 測定によるマス・スクリーニングが主流となつてきている。わが国での一部の地域では、TSH と FT4 の同時測定を行い、その有用性を報告している (56-58)。TSH+FT4 測定の特長の一つはいわゆる下垂体性 (二次性) および視床下部性 (三次性) の甲状腺機能低下症 (中枢性先天性甲状腺機能低下症と総称される) が発見できることである。中枢性先天性甲状腺機能低下症の発生頻度は、2000-2004 年の札幌からの報告では 13,872 出生に 1 名 (59)、神奈川県よりの最近の頻度では 30,000 出生に 1 名であった (58)。神奈川県の場合は FT4 値 0.7 ng/dL (血清表示) とやや低めの値をカットオフ値に採用しているため、感度が低くなっている可能性がある (58)。オランダからの 2005 年度の報告では、16,404 出生に 1 名の発症率であったとしている (60)。

マス・スクリーニングで発見される中枢性先天性甲状腺機能低下症では他の下垂体前葉ホルモン欠損の合併を早期に診断することができる利点がある (1, 55-62)。原発性 CH に比較し、中枢性先天性甲状腺機能低下症の頻度が低いことは明らかであるが、中枢性先天性甲状腺機能低下症はフェニルケトン尿症と同等若しくはそれ以上の頻度であることは確実である (60)。オランダから費用便益について検討し、報告されているが、TSH 測定のみによる CH 1 名発見あたりのコストは \$6353 で、中枢性 CH 1 名の発見にかかるコストは \$11206 と計算し、費用便益にかなうものと報告している (60)。日本の安達らの試算では、現行のシステムに FT4 を加えた場合、費用の増加は概ね FT4 測定の試薬費用のみに限られること、患者発生率の増加による便益の増加を勘案すると、費用便益比は、4.96 から 3.82 への変化にとどまり、十分に費用便益をみたしていると報告している (63)。しかし FT4 と TSH の同時採血の場合、再採血率は約 1% で、TSH マス・スクリーニングの場合、再採血率は 0.3% であり、再採血は増加するとの報告もある (1)。

どちらの方法がより有用であるかについては議論があるが、重症な CH の発見には TSH マス・スクリーニングで十分な感度がある。

またマス・スクリーニングで発見されない CH が存在することが知られている。猪股らの 1999 年までの全国調査において、マス・スクリーニングで発見されなかった CH は、35 例が報告されており、このような症例の頻度は 75 万人に 1 人程度であった (64)。その原因は TSH 遅発上昇例の存在、測定上の問題、事務的処理の問題などである。長崎らは CH の診断を契機に、同胞の甲状腺機能検査を行ったところ、複数の家系において CH と診断している (65)。従って CH の同胞の中で、特に初回マス・スクリーニングの TSH 高値で、再採血で TSH が正常であった児は家族と相談し、検査を行うなどを慎重に判断する。

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）の新生児については日齢 4~6 の 1 回目マス・スクリーニングが正常であっても、2 回目マス・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を推奨する。1(●●●)

2-3-1.2 回目マス・スクリーニングで TSH が遅発上昇した例は、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(●○○)

【解説】

視床下部—下垂体—甲状腺系のフィードバック機構は妊娠週数に従って成熟し、出生時点ですでに成熟しているが、早産児、低出生体重児ではこの機構が成熟していない (66)。またドーパミン投与、大量のステロイド投与、低栄養、交換輸血などにより TSH 上昇を伴わない低 T4 血症を認めることがある (67)。初回の濾紙血中の TSH 値がカットオフ値以下であったにもかかわらず、後に CH と診断される TSH 遅発上昇型 CH は従って早産児・低出生体重児に多く認められる (34, 68, 69)。

したがって出生体重 2,000 g 未満の新生児については 2 回目マス・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推奨される(70)。

上瀧らのアンケート調査の結果では 2 回目採血を受けた 391 名のうち 150 名が CH の精査対象者であり、51 名が CH と診断されていた(71)。神奈川県報告では、2000 年に 1,184 名の 2 回目採血により、5 名の CH が発見されている(72)。

また別の報告では 2 回目採血により遅発性に TSH の上昇を示す頻度は、超低出生体重児で 1:58、低出生体重児では 1:95 で、3 例が甲状腺剤による治療を受けていた(73)。また 2117 名中 48 名が 2 回目採血で TSH の上昇を認め、一過性の甲状腺機能低下症と診断、18 名が 2 ヶ月過ぎても、甲状腺剤により治療を継続していた(74)。このように発見された CH 群が必ずしも永続的に治療を要する CH でない可能性はあるが、2 回目採血において

マス・スクリーニング結果が陽性の場合には、実施主体の自治体の実施要綱に従って、3回目の採血を行うか、精査機関での精密検査を行うことが推奨される。

TSH 遅発上昇型 CH と鑑別する必要がある状態として低 T4 血症がある。在胎 30 週未満の低出生体重児では、50%以上が呈するとされる。児が未熟であるほど T4 低下の程度が強く、また T4 の低下に比して、FT4 低下は軽度のことが多く、低 TBG 血症の影響を排除するためにも、血中 FT4 での評価が望ましいとされる(75)。低 T4 血症では、TSH 遅発上昇型の CH との鑑別は困難であるため、慎重な経過観察が必要である。通常は、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る。重度の低 T4 血症に対する L-T4 投与については効果が乏しいとする報告が多い(76-78)。また最近では、日本より未熟児に L-T4 投与したことにより、晚期循環不全を顕在化させた可能性を示唆する報告がある(79, 80)。従っていまだ完全なエビデンスではないが、今回のガイドラインでは低出生体重児における低 T4 血症については、積極的に L-T4 により治療を行わないことを考慮するとした。

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 の診断は新生児マス・スクリーニングの結果、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 の重症度の判定には

- ① 甲状腺機能低下症の有無の臨床的評価(チェックリストの活用; 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)
- ② 血清 FT4 のレベル(参考例: 最重症<0.4 ng/dL, 重症 0.4 ng/dL から 0.7ng/dL 未満、中等症 0.7 ng/dL から 1.5ng/dL 未満) (精密検査機関毎の FT4 の正常値は異なるため、ここに記載した値はおおよその目安である。詳細は解説参照)。
- ③ 甲状腺超音波検査
- ④ 大腿骨遠位端骨核

これらの①から④の項目より総合的に判断する。1(●●●)

3-3. 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、サブクリニカル CH (解説参照) と診断する。(エキスパートオピニオン)

3-4. 血清サイログロブリン(Tg)が低値(<10ng/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。1(●●○)

4. CH 治療開始基準

【推奨】

4-1. 直ちに治療開始する基準

①チェックリスト ≥ 2 点、または超音波検査にて甲状腺が同定できない場合、また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。解説参照。) 1(●○○)

③濾紙血 TSH が TSH ≥ 30 mIU/L、あるいは濾紙血 TSH が <30mIU/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ことを考慮する。2(●○○)

4-2. 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、再度甲状腺機能検査を行い、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。あるいは無治療の場合には 1~2 週間後に甲状腺機能の再評価を行い、経過観察を行う。2(●○○)

【解説】

1. 診断、重症度判定について

1) 精密検査機関(医療機関)初診時に行う問診および診察

家族歴：甲状腺疾患の有無、とくに母親の甲状腺疾患の病態と診察、治療のために服用している薬、ヨード含有食品の過剰摂取の聴取、必要に応じて母親の甲状腺機能、甲状腺自己抗体、尿中総ヨウ素測定などを行う。病歴；胎児造影の有無、ヨード消毒剤大量暴露の有無、栄養方法。

診察；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嗄声、⑨四肢冷感、⑩浮腫、⑪小泉門開大、⑫甲状腺腫を診察する。

2) 初診時に行う検査

血清 TSH、FT4 は必須である。また甲状腺超音波検査もできる限り行うようにする。超音波検査で甲状腺の位置及びサイズを確認するが、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ある(81)。甲状腺峡部厚が最大となる横断面で、最大横径を計測し、生後 1 ヶ月未満の最大横径の正常値は、 23.5 ± 1.6 mm、生後 1 ヶ月では 25.6 ± 1.6 mm と報告されている(81)。しかし精査対象病院によっては超音波検査が直ちに行えない施設もある。よって超音波検査が不可能な場合にも、マス・スクリーニング結果、臨床症状、精査時の内分泌検査などにより判断し、治療を遅らせるべきではない。

このような診察、検査をへてチェックリスト ≥ 2 点以上は重症と判断する (6, 82)。両側または片側の大腿骨遠位端骨核の出現がない場合には、診断時の T4 濃度、IQ の結果と相関すると報告され、胎児期の甲状腺ホルモンの不足を示唆する所見である(82-85)。在胎 38 週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出現の遅れは重症と判断できるので、大腿骨遠位端骨レントゲン写真の撮影を行う。大腿骨遠位端骨核の正常の大きさについては田丸らの報告、諸外国からいくつかの報告がある(83-85)。また甲状腺超音波検査により甲状腺が同定できない場合または甲状腺腫を認めた場合に重症と判断する(1, 6)。

血清Tgは甲状腺無形成やTg合成異常症では低値となる(12)。甲状腺ホルモン合成障害の一部やヨード過剰による甲状腺機能低下症において異常高値となることがある(12)。異所性甲状腺の場合も、比較的高値になる。母体由来の抗Tg抗体が存在すると低値になるので、低値の場合には抗Tg抗体の測定も必要となる。

3) 甲状腺ホルモン値による重症度

今回のガイドラインでの血清 FT4 による重症度分類として、最重症を <0.4 ng/dl, 重症を 0.4 ng/dl から 0.7 ng/dl 未満、中等症を 0.7 ng/dl から 1.5 ng/dL 未満をエキスパートオピニオンとした。猪股らの報告によれば、血清 FT4 0.7 ng/dl 未満を重症、 1.0 ng/dl 以上を軽症と定義していた(5)。また以前の日本のガイドラインでは FT4 1.5 ng/dl 以下の場合、TSH 軽度高値でも治療が推奨されていた(6)。最近のヨーロッパ小児内分泌学会のコンセンサスでは FT4 で分類した場合に最重症 <0.4 ng/dl, 重症 $0.4\sim 0.8$ ng/dl 未満、中等症 $0.8\sim 1.2$ ng/dl としている (12)。しかし日本で、全国的に統一された測定方法によって FT4 が測定されていないので、精密検査機関毎に FT4 値の正常範囲は異なること、殆どの施設で、新生児～乳児での各施設での正常範囲が設定されていない。従って最重症～中等症の FT4 値による判断は担当医の経験に基づく判断の方が優先される。

2. 治療開始基準について

治療開始基準であるが、このような検査をへて、チェックリスト ≥ 2 点、または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、腫大甲状腺を認めた場合は、血清検査結果を待たずに、直ちに治療を開始すること推奨する。

新美、猪股らは、マス・スクリーニング陽性者の精密初診時に所見と甲状腺機能を検討している(81)。その結果では即精密検査例では 1) 濾紙血 TSH 30mIU/L 以上、2) 濾紙血 TSH が 30 未満の症例でも、チェックリストスコア 1 点以上、または大腿骨遠位端骨核出現未出現の例、再採血例では 1) 再採血の濾紙血 TSH 20 mIU/L 以上、再採血の濾紙血 TSH が 15mIU/L 以上 20mIU/L 未満の症例では初回に比べ再採血の TSH が上昇してきている症例については甲状腺機能低下の可能性が高く、直ちに治療を開始すべきとしている。

またチェックリストの症状がない場合や大腿骨遠位端骨核出現の遅れがない場合、甲状腺超音波検査を行っていない場合でも、血清検査の結果で血清 TSH ≥ 30 mIU/L または、血清 TSH 15~30 mIU/L かつ FT4 1.5 ng/dL 未満の場合あるいは各精査機関で FT4 が正常児に比較し、低下していると判断した時には、治療することを推奨する (6, 10, 12)。臨床症状がなくかつ血清 FT4 は正常範囲であるが、血清 TSH が正常値より高く(5 mIU/L 以上)しかし 15 mIU/L 未満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ない。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多い (エキスパートオピニオン)。しかし、無治療で甲状腺機能検査を行い、慎重に経過する観察することもある。この場合サブクリニカル CH、一過性高 TSH 血症、あるいは永続的 CH との鑑別が困難である。慎重に経過観察し、サブクリニカル CH の項でも記載したが、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する。但し生後 12 ヶ月で TSH ≥ 5 mIU/L の場合治療を行うかについては世界的にも結論は得られていない。従って無治療で経過観察する方法もある。今後も注意深くエビデンスなどの情報に注意する必要がある。治療を開始した場合には、甲状腺機能亢進状態にないことに留意し、もし甲状腺機能亢進状態にあると判断する場合には一度治療中止を考慮する。また治療を継続している場合でも 3 歳以降一度治療を中止し、甲状腺系の再評価、あるいは病型診断を行うことを考慮する。

5. CH の治療とモニタリング方法

【推奨】

5-1. 治療はレボチロキシナトリウム(以下 L-T4)-10 μ g/kg/日を 1 日 1 回服用、最重症例では 15 μ g/kg/日で開始することを推奨する。

1(●●●)

5-2. 中等症・サブクリニカル CH の場合には 3-5 μ g/kg/日の L-T4 の投与量で治療可能である。(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. 目標とする血清 FT4 または T4 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。血清 TSH の目標は年齢別の正常範囲を目標とすることを推奨する。 1(●●○)

5-5. フォロー間隔は、初期投与開始後が 1 週間後、2 週間後、4 週間後、その後 1 歳までには 1 ヶ月ごと、それ以降成人期までは 3~4 ヶ月毎でフォローすることを推奨する。 1(●○○)

【解説】

治療は L-T4、レボチロキシナトリウム (L-T4、チラーヂン S[®]など) で 10 μ g/kg/日から開始、最重症例では 15 μ g/kg/日で治療を開始する(6, 10, 12, 86)。しかし中等症やサブクリニカル CH の場合には、3~5 μ g/kg/日で治療することが可能である。中等症やサブクリニカル CH の場合に 10 μ g/kg/日で投与することにより、甲状腺機能亢進状態に陥ることをしばしば経験するからである (エキスパートオピニオン)。

いずれの量においては、甲状腺ホルモン、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ある。但し重症例であっても、DUOX2 異常症の場合のような正所性の場合には 15 μ g/kg/日で投与した場合に過剰投与に陥ることがあるため、10 μ g/kg/日の投与で十分とされる (エキスパートオピニオン)。

重症例の 10~15 μ g/kg/日の投与によって、多くの場合には FT4, T4 は 3 日以内に、TSH は 2~4 週で正常化する(47, 86)。早期の甲状腺ホルモンの正常化はその後の知能予後に非常に重要である(5, 44-46, 86-88)。

わが国ではマス・スクリーニング導入後 IQ の改善が認められている。第 1 回目の全国調査では(1991 年度)(44)、平均 IQ は 97.5 ± 14.8 ($n=81$) であり、第 2 回目の成績(1994 年度)でも、平均 99.9 ± 13.7 ($n=151$) であった (46)。この時期の患者が成人した時点での調査も海外で報告されているが、やはり重症例ほど IQ の低下が顕著となっている。この時期ではまだ治療開始量が $5 \sim 8 \mu\text{g/kg/日}$ とされ、治療開始が遅れることも多かったためと考えられる。最近では、 $10 \sim 15 \mu\text{g/kg/日}$ の初期投与量が推奨され、かつ生後 2 週以内に治療が開始されるようになり、CH 児の知能予後は着実に改善してきている。わが国では、2003 年度に、最新の CH 児の全国追跡調査成績が報告されている(5)。1994 年～1999 年に発見された患児が対象で、初診時日数は平均 17.3 日(直接精査例に限定)、重症例の半数以上で $10 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の初期投与量が使用されていた。1-5 歳で DQ/IQ は重大な合併症をもった患者を除いた場合には $104.1 \sim 107.3$ で、前述の以前の調査に比して良好な結果であった。

初期投与量の後の適正維持量であるが年齢が進むとともに、体重あたりでは漸減となる。乳児期では $5 \sim 10 \mu\text{g/kg/日}$ 、1~5 歳で $5 \sim 7 \mu\text{g/kg/日}$ 、5~12 歳で $4 \sim 6 \mu\text{g/kg/日}$ が目安である(89)。

治療の指標であるが、以前の日本のガイドラインでは血清 TSH 値を正常範囲、遊離 T4 は年齢別の正常範囲上限程度を目安にするとされている(6)。アメリカ小児科学会、ヨーロッパ小児内分泌学会での投与量の目安も日本とほぼ同様であり正常範囲の 50% から正常範囲の上限である (10, 12)。したがって、上記の投与量を目安にしながら TSH、FT4 をこの範囲内になるように投与量を調節する。また血清 TSH が初期治療にも関わらず、 $10 \sim 20 \text{ mIU/L}$ と正常化しない例も存在するが、多くの場合、投与量が少ないことが多く、増量を考慮する。しかし稀に FT4 の TSH への抑制効果が未熟な児も存在すると報告されている(90, 91)。したがって TSH を正常範囲内にすることにより、過剰投与の症状が出現していないか、注意深く診療する。

モニタリングの間隔であるが、本邦では投与開始後 1 週間後、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多い。その後 1 歳までには 1 ヶ月ごと、3 歳～思春期ごろまでは 3-4 ヶ月毎でフォローする(6)。一施設からの報告ではあるが、生後半年から 1 歳までに 1 ヶ月に 1 回モニタリングをしたところ、35% の患者で TSH、FT4 が CH 治療の目標範囲に到達できなかったため、1 歳まではより頻回にフォローし、投与量を調節する必要があるとの報告がある(92)。また 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、コンプライア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、フォローが望まれる(6, 10, 12)。日本では成人期

では6ヶ月~1年毎にフォローが行われていることが多く、この間隔でのフォローが妥当と思われる(89)。

日本ではL-T4は散在(チラーヂンS®散)が利用できる。経験豊富な小児内分泌科医においては、新生児期には散剤の使用が多い。しかし錠剤のみ利用可能な場合には錠剤を粉砕して投与することは可能である。錠剤を服用できる年齢になった場合には、錠剤投与でもよい。L-T4の錠剤としてはチラーヂンS®なら12.5µg、25µg、50µg、75µg、100µgと5規格あり、微調節が可能である。ただし、12.5µgと75µg錠には割線がなく錠剤を分割することはできない。またレボチロキシンNa®も25µgと50µgの2規格があり、使用できる。CH診療に長年携わる小児内分泌専門医の経験では散剤から錠剤に変更した場合には、大きく甲状腺ホルモンレベルが変動することは殆どないと考えられる。チラーヂン®(乾燥甲状腺末)は力価が一定しないので、CHの治療として使用しない。

新生児~乳児では薬剤は少量の水、水が難しい場合には母乳またはミルクに溶いて投与することも可能である。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、イオン交換樹脂がある(10)。アメリカの小児内分泌学会薬事委員会は新生児期-乳児期には空腹時の投与は難しいので、薬剤のコンプライアンスを上げるためにも哺乳後でも服用させる必要があるとしている(93)。服用時間が一定であれば、甲状腺ホルモン検査によって、投与量を設定できるとしている(93)。またそれ以降の年齢においても、空腹時の服用の規定がコンプライアンス不良につながるという研究はないが、経験的には患者の負担になる可能性があるため、時間に関わらず、食後であっても、一定の時間に服用するようにすることを推奨している(93)。成人の臨床研究では眠前投与が有効であるという報告も存在するが(94)、小児ではそのような臨床研究はない。最近のヨーロッパ小児内分泌学会のコンセンサスでもL-T4は空腹あるいは食事後、朝または夕一定の時間に服用することが推奨された(12)。従って今回のガイドラインではL-T4の服用は新生児、乳幼児では必ずしも空腹時である必要はなく、その後の年長児、成人においても患者負担を考慮し、服用方法は同様としたが、一定の時間にしっかりと服用することを推奨した。

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】

CHの患者の診療においては、心奇形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(●●○)

【解説】

CH 患者では先天性の奇形、特に心奇形その中でも、心房中隔欠損の合併や他の精神運動発達の遅れを示す疾患を合併している可能性は一般人口に比較して多いことが報告されている(95, 96)。日本からの報告でも、原発性 CH の 14.6%に心奇形、神経系、筋肉系の先天奇形をともなっていた(97)。さらにこの研究では女兒に心奇形、神経系、筋肉系の奇形を伴うことが多く、一方男児には、消化器、泌尿器系の先天奇形が有意であった。従って、原発性 CH の場合にはこのような先天奇形にともなう症状、徴候の有無を診療する。特にダウン症候群は新生児期より、軽度の TSH の上昇を示すことがしばしば経験される(98, 99)。この高 TSH 血症は新生児マス・スクリーニングによっても同定できないことがある。またダウン症候群では FT4 の値が正常範囲より低値を示すことが報告されている(98)。従って、ダウン症候群で高 TSH 血症を示した場合、真の CH であるか慎重に診断する必要がある(100)。ペンドレッド症候群（甲状腺腫を伴う場合と伴わない場合がある）、偽性副甲状腺機能低下症の一部が新生児期に軽度または中等度の TSH 上昇を示すことがあり、新生児マス・スクリーニングによって発見される可能性がある (101, 102)。この 2 疾患は正所性 CH の鑑別疾患に含まれる。（遺伝カウンセリング、遺伝子診断の項も参照）。

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。2(●●●)

7-3. 甲状腺シンチグラフィー検査は実施可能な施設が限られるため、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 を休薬し、甲状腺シンチグラフィーを行うことを考慮する。2(●○○)

【解説】

CH の原因の検索のための、甲状腺超音波検査、甲状腺シンチグラフィーによる画像検査は有用である。新生児期に施行する検査として超音波検査があり、リアルタイム超音波診断装置を用いる。甲状腺は表在臓器であるため、周波数はできれば 10 MHz 以上

の高周波の探触子を用いる。これにより、形成異常、合成障害を鑑別することができることがあるので、初回精密検査時に可能な限り行う。(1, 6, 10, 12, 81)。しかし精査対象病院によっては超音波検査が直ちに行えない施設もある。よって超音波検査が不可能な場合にも、マス・スクリーニング結果、臨床症状、精査時の内分泌検査などにより判断し、治療を遅らせるべきではない(6)。

超音波検査は大西らの検討では正所性に存在するか、欠損しているかについては信頼性が高いと報告している(81)。23名の正所性に確認できなかった症例について、シンチグラフで診断を確認しているが、無形成が6名、異所性が16名、当初異所性と診断された例の1例でシンチ所見は正常であった。さらにカラードプラー検査により、90%の異所性が診断できると報告している(103)。しかし超音波検査による異所性の診断については、文献によって、その特異度は異なり、0-21%である(104-106)。超音波検査で、本来甲状腺が存在する部位に甲状腺ではない組織が存在し、正所性甲状腺と誤認されることもある(107, 108)。以上から、特に新生児期の超音波検査では異所性の診断が難しいこともありえる。

甲状腺シンチグラフィ検査は形成異常(異所性、低形成、無形成)の確定診断のために信頼性が高い(109-111)。ホルモン合成障害では甲状腺シンチグラフィ検査により、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。有機化障害は甲状腺シンチグラフィとパークロレイト放出試験により診断可能である。ただし、甲状腺ホルモン合成障害の一つであるヨードシンポーター異常の場合は取り込みが認められない。甲状腺シンチグラフィ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る。取り込みの欠損はTSHβ遺伝子異常、TSH受容体不活性化変異、ヨードシンポーター異常によってもおこる事があるためである(111, 112)。

甲状腺シンチグラフィ検査の実施やその時期については、形成異常が確実に診断される点や正所性で取り込み正常な場合一過性CHが示唆される利点があり、欧米のガイドラインでは新生児期に治療前に行うことが薦められている(10, 12)。しかし日本では一般に新生児期のCHの診断にシンチグラフィ検査を行うことは行われていない。1998年の我が国での先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングのガイドラインでは、3歳以降に病型診断としてシンチグラフィ検査を行うことされていた(6)。従ってこの方針を踏襲した。

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系の再評価や病型診断は3歳以降に行うことを推奨する。

1(●●●)

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症例や低出生体重児で L-T4 治療を開始している症例では、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(●○○)

【解説】

CH の明確な原因が同定されていない場合には、特に超音波検査で正所性と診断されている症例については一過性または永続性 CH の鑑別も含めた L-T4 を中止しての再評価または病型診断が必要である(6, 10, 12)。新生児期に正所性と診断され甲状腺剤を投与されている 10~30%は一過性とする報告がある(10, 19, 113)。また低出生体重児で CH の診断で甲状腺剤の投与を受けている場合にも一過性 CH の可能性があり、再評価や病型診断を行うことを考慮する。再評価や病型診断の時期であるが、もし行う時には、神経細胞の発達が完了する 3 歳以降に行うことを推奨する(114)。

新生児期に超音波検査で、無形成、低形成、異所性と診断が確定している場合にも、再度のエコー検査で画像を検討する。前述したように超音波検査で異所性の診断が難しい場合もあるので、異所性の正確な診断には甲状腺シンチグラフィ検査を行うことを考慮する。3 歳以前に、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、必ずしも再評価や病型診断は必要ないと思われるが、個々の症例で判断する事が望ましい。

病型診断が必要なため、施行する場合の方法は 3 歳以上の時点で L-T4 を 1/4 量のリオチロニンナトリウム(分 3)に切り替えて、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、シンチグラフィ、および血清 TSH, FT4, FT3, Tg の測定、TRH 負荷試験を行う。無形成、低形成、異所性、ホルモン有機化障害、ヨード濃縮障害の確定診断を得ることができる。

再評価あるいは病型診断時点で、正常であった場合には一過性 CH となるが、再び機能低下になる可能性もあるので、必ず、経過を追う必要がある。また乳児一過性高 TSH 血症と診断された例でも、後年に TSH が再上昇を認め、機能低下になることがあるので、経過を追う必要がある(6)。

9. 長期予後について

9-1. 精神運動発達について

【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推奨する。1 (●○○)

【解説】

治療の項目でも述べたが、マス・スクリーニングの黎明期は、L-T4 の初期投与の推奨量が $5\sim 8\mu\text{g/kg/日}$ で、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。そのため、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 ポイント低く、特に初診時に血中 $T4 < 5\mu\text{g/dl}$ であるような重症児の予後が特に不良であった。わが国でも、第 1 回目の全国調査では、平均 IQ は 97.5 ± 14.8 ($n=81$) であり(45)、第 2 回目の成績でも、平均 99.9 ± 13.7 ($n=151$) であった(46)。

最近の 10 年間で、 $10\sim 15\mu\text{g/kg/日}$ 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る(47)。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る(5)。1994 年~1999 年に発見された患児が対象で、初診時日干は平均 17.3 日(直接精査例に限定)、重症例の半数以上で $10\mu\text{g/kg/日}$ 以上の初期投与量が使用されていた。1-5 歳各年齢の DQ/IQ は $104.1\sim 107.3$ と良好であった。以上のように、CH による重篤な知的障害はほぼ根絶されたといつてよいが、子宮内で重度の甲状腺機能低下状態にあった児では、軽度の IQ 低下を呈する可能性が残っている。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報告されている(5,47)。さらに重症例

では認知能、学校での成績が甲状腺剤の開始時期、治療量と関連するとの報告もある(85, 115-118)。注意欠陥の問題は、初期投与量が増加したことによって、一時的な甲状腺ホルモン過剰状態を呈する場合が増えており、それによる中枢神経系への悪影響ではないかとする意見もあるが(119)、結論は得られていない。日本では朝倉らが4~15歳の永続的CH患者47名、病型診断によって一過性CHと診断した16例の情緒、行動について検討しているが、その結果では健常対照と差はなかった(120)。成人した日本人CH患者のQOLを検討した報告では、マス・スクリーニングで発見され十分に治療された患者では、問題なく社会生活を送っている(121)。

9-2 成人身長、思春期、妊孕性について

【推奨】

9-2-1. 適切な治療、服薬の良好なコンプライアンスにより、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、服薬の良好なコンプライアンスにより、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(●●●)

9-2-3. 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(●●○)

【解説】

マス・スクリーニングで発見された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る(122-125)。神奈川県立こども医療センターのCH患者の解析では、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なかった(123)。さらにSatoらは2002年に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、体重について解析しているが、低身長、肥満はなく、正常な成長、体格であったとしている(124)。

CH患者の成人でのQOLの検討は、日本の報告の後、2か国から報告されている。オランダからの報告では、マス・スクリーニング開始後の1981-1982年の出生の患者への

QOL の調査の結果では、やや QOL が低下していた (126)。また重症度が高いほど、その傾向が強いとしている。フランスからのマス・スクリーニング開始後の患者の QOL の検討の結果では、CH 患者では QOL がごく軽度低下していた(127)。マス・スクリーニング当初の患者が主体であり、L-T4 の投与量が少ない点、治療開始時期が遅いという点、さらにすべての患者が適切にフォローされていたわけではなかった点などが、QOL を低下させた可能性も否定できない。オランダ、フランスのデータは極わずかな QOL の低下があり、我が国の結果は異なっていた。この点は使用した評価方法、医療事情の違いなどが関連している可能性もある。今後マス・スクリーニング黎明期以降の高用量の L-T4、早期治療による QOL の違いがあるのかについては、本邦でも再度の検討が必要である。

また最近フランスよりの生殖能力についての報告では、女性の重症な CH で生殖能力が正常女性に比較し、低い結果であった(128)。この点については、現在この報告に限られているため、今後の検討課題である。

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. 甲状腺の形成異常の遺伝カウンセリングは、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 (●●○)

10-2. 形成異常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 (●○○)

10-3. ヨード過剰が否定され、ホルモン合成障害と確定診断された場合には、その約 50%は常染色体劣性遺伝の遺伝子異常によって発症する。したがってこの場合最大 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 (●●○)

【解説】

家族性のない甲状腺の形成異常は一般に孤発性であることがほとんどである (129, 130)。しかし、いくつかのデータは未知の遺伝学的要因が存在することを示している。すなわち家族性が孤発性より 15 倍以上の頻度で起こる点(131)、甲状腺形成異常患者の

甲状腺機能が正常な第1親等に微細な甲状腺の形態異常を伴う甲状腺以外の奇形を伴うことが多い点などである(132)。表2にCHの原因となる遺伝子、遺伝子異常による特徴的所見をまとめた。さまざまな症状を合併する症候性あるいは合併しない甲状腺形成異常とTSH抵抗性は*NKX2-1*、*FOXE1*、*PAX8*、*NKX2-5*、*TSH-R*、*GNAS* (偽性副甲状腺機能低下症 1a) の変異によって発症することがある。ホルモン合成障害は *SCL5A5/NIS* (iodide transport defect), *pendrin SCL26A4/PDS* (Pendred syndrome), thyroglobulin *TG*, thyroid peroxidase *TPO*, dual oxidase 2 *DUOX2*, dual oxidase maturation factor 2 *DUOX2A*, iodotyrosine deiodinase *IYD/DEHAL1* の変異によって発症する (133)。これらは常染色体劣性遺伝形式を示す。*DUOX2* のヘテロ変異、*DUOX2A* のホモ接合性の変異で、新生児期に一過性の甲状腺機能低下症を起こすことが報告されている (16, 17, 30)。ペンドレッド症候群は難聴を伴うが(101)、その他のホルモン合成障害の遺伝子異常では他の合併奇形を伴わない。

日本での解析では形成異常、合成障害における遺伝子異常を同定する頻度は約20%と報告されている。(134, 135)。よって上記の特定の異常を強く疑わせる所見がある場合には遺伝子診断も考慮してもよいが、遺伝子検査は研究レベルでのみ可能である。

NKX2-1 異常の場合には神経症状や呼吸器疾患への注意が必要である(136)。*PAX8* 異常の場合には、腎泌尿器の合併を伴うことがあるので、エコーなどで検索を行う(137)。*SLC26A4/PDS* の変異の場合、聴力について注意深い診療が必要である。*TPO* または *TG* 変異の場合、稀な症例報告のみであるが、成人期の甲状腺腫からの癌の発生がある (138, 139)。*GNAS* 変異が存在する場合は他の内分泌機能などにも注意を払う(140)。

日本の検討ではヨード過剰を否定され、ホルモン合成障害と確定診断がなされた場合の少なくとも約50%は常染色体劣性遺伝の遺伝子異常とされる(133, 134)。したがって、確実にホルモン合成障害と診断された場合、最大25%の次子罹患可能性があることを説明することができる

しかし最近の精力的な遺伝子解析によってもその成因が同定される頻度はCH全体の10~20%以下である。

謝辞

CHの遺伝カウンセリング、遺伝子診断については、慶應義塾大学医学部小児科鳴海覚志先生、長谷川奉延先生より貴重なご助言をいただきました。

文献

1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 10;5:17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
2. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011;96:374-9.
3. 中島博徳、佐藤浩一、猪股弘明 他 26名：マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者における精神神経学的予後全国調査成績. *日本小児科学会雑誌* 1989;93:2011-16.
4. Niimi H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia without hypothyroxinemia. *Clin Pediatr Endocrinol* 1994;3:73-77

5. 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（1994～1999年度）日本マス・スクリーニング学会誌 2003;13 : 27-32
6. 先天性甲状腺機能低下症のマス・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年版）日本小児科学会雑誌 1998;102 ; 817-18.
7. Inomata H, Matsuura N, Tachibana K, Kusuda S, Fukushi M, Umehashi H, Suwa S, Niimi H, Fujieda K. (Working Group on Congenital Hypothyroidism of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology and the Japanese Society for Mass-screening). Guideline for Neonatal Mass-screening for Congenital Hypothyroidism. Clin Pediatr Endocrinol 1999;8:51-55.
8. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. J Pediatr. 2010;157:153-7
9. Nagasaki K, Asami T, Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M. A study of the etiology of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19. Thyroid 2011;21:361-5.
10. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290-303.
11. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Horm Res. 1999;52:49-52.
12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:363-84.
13. Köhler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1563-67.

14. 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 1995;99:1079-85.
15. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87:3209-14.
16. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
17. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, Mimura Y, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4261-7.
18. Satoh M, Aso K, Ogikubo S, Ogasawara A, Saji T. Genetic analysis in children with transient thyroid dysfunction or subclinical hypothyroidism detected on neonatal screening. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2009 ;18:95-100.
19. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005; 62:444-8.
20. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, Yuri K, Nakanishi M, Yokota Y, Kazahari K, Oguchi H. The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res* 1997;42:214-8.
21. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H, Wataya K. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980;303:738-41.
22. 長崎啓祐、浅見直、野村道代、帆莉恵、小田辺なお子. 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング陽性者における母体の阻害型 TSH 受容体抗体の関与の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 2011;21: 227-31.
23. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeer D, Fisher DA, Walfish PG, Ermans AM: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984;105:462-9.

24. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e179-82.
25. 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* 1994;98:2000-7.
26. 原田正平、市原侃、松浦信夫、藤枝憲二、福士勝、菊池由生子. クレチン症マススクリーニング精密検査時の尿中ヨウ化物イオン濃度測定の有用性. *日本小児科学会雑誌* 1998;99:1924-31
27. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishnuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14:1077-83.
28. 荒田尚子、原田正平. 母親の影響による新生児甲状腺機能低下症 *小児内科* 2007; 39:713-6
29. 小田洋一郎、真船亮、柴村美帆、笹野明子、堀江豪、小島あきら、佐藤研、森史子、大野田晋、中島祐子、三沢昭彦、高山慶一郎、篠塚正一. 子宮卵管造影後妊娠から出生した新生児における甲状腺機能の検討. *日本内分泌学会雑誌* 2012;88(suppl): 28-30
30. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, Onigata K, Fugazzola L, Refetoff S, Persani L, et al: Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:605-10.
31. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L, Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:473-7.
32. Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, Nafarabadi M. Effects of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71:70-73.
33. 原田正平、松浦信夫、藤枝憲二、大柳 和彦、奥野晃正、市原 侃、福士勝、菊池由生子. マス・スクリーニングで発見された軽症クレチン症. *ホルモンと臨床* 1991;39:1063-8
34. Harada S, Ichihara N, Arai J. Later manifestation of congenital hypothyroidism predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. *Screening* 1995;3:181-92

35. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:53-6.
36. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 ;93:2679-85.
37. 原田 正平、松浦 信夫. マス・スクリーニングで発見された軽症クレチン症の診断・治療についての全国調査 日本マス・スクリーニング学会誌 2000;10:43-50
38. 原田正平、松浦信夫、柴山啓子. 軽症クレチン症に関するコンセンサスガイドラインの作成 平成 15 年度厚生労働省科学研究 (難治性疾患克服事業) マス・スクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究報告書 pp43-47, 2004
39. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 2011;96:121-2.
40. 西山宗六、諸園なきさ、菱沼昭、田尻淳一、木脇弘二、中村公俊、中村俊郎. 小児期軽症クレチン症の成因に関与する尿中ヨードの検討. *日本小児科学会雑誌* 2000;110; 912-8.
41. 藪内百治、野瀬幸、三木和典、宮井潔、畑直成 乳児一過性高 TSH 血症の長期予後。厚生省心身障害研究。マススクリーニングに関する研究。昭和 60 年度研究報告書 pp.147-149.
42. Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan. *Pediatr Endocr Rev* 2012;10:79-88.
43. 中島博徳、牧野定夫. 本邦におけるクレチン症の実態調査成績 (マス・スクリーニング以前) . *小児科* 1980; 21:65-71.
44. 福士勝. クレチン症スクリーニング検査の現状. 平成 15 年度マス・スクリーニング学会技術部会
45. 猪股弘明、中島博徳、佐藤浩一. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者における精神神経学的予後全国調査成績 : WISC・R1989 年度尺度修正版による知能指数. *日本小児科学会雑誌* 1991;95:2336-9.
46. 猪股弘明、中島博徳、佐藤浩一、大西尚志、新美仁男. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後 : 第 2 回全国調査成績および通算成績 *日本小児科学会雑誌* 1994;98:33-38.

47. 猪股弘明、黒田泰弘. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後：第3回全国調査成績（中間成績）厚生科学研究（こども家庭総合事業. 平成12年度研究報告書） pp487-9, 2001
48. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2959-67.
49. 新美仁男、上瀧邦雄. クレチン症マス・スクリーニング即精検基準値の再評価—各検査施設に対するアンケート集計結果について. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書, pp149-151, 1996.
50. 南谷幹史、杉原茂孝、猪股弘明、原田正平. 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング運用の各検査施設での状況調査—「ガイドライン2009（仮称）」作成に向けて. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2009;19:51-57.
51. 島悠子、杉原茂孝、松岡尚史、小野真、鹿島田健一、浦上達彦、鈴木潤一、櫻井恭子、穴沢昭、大和田操. 東京都における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングのカットオフ値の検討 *日本マス・スクリーニング学会誌* 2011; 21: 29-35.
52. 南谷幹史、鹿島京子、高谷具純、木下香、皆川真規、上瀧邦雄、渡邊智之、真山和徳、大西尚志、安片恭子、猪股弘明. 千葉県で病型が確定している先天性甲状腺機能低下症69例の解析—新生児マス・スクリーニングで発見された症例— *ホルモンと臨床* 2009;57:1077-81.
53. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G, Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:739-45.
54. Chiesa A, Prieto L, Papendieck P, Gilligan G, Niremberg M, Gruneiro-Papendieck L. Characterization of thyroid disorders found by primary congenital hypothyroidism (CH) neonatal screening: Something is changing ? *Revi Invets Clin* 61 (Suppl 1): 30
55. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheetham T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010;95:169-73.
56. 原田正平、由利賢次、藤枝憲二、松浦信夫、大柳和彦、福士勝、高杉信男. 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. *日本小児科学会雑誌* 1989;93:2742-9.

57. Fukushi M, Fujikura K, Hanai J, Yano K, Tajima T, Fujieda K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism by measurement of TSH and free T4. *Rev Invest Clin* 61 (Suppl 1) :30
58. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:829-38.
59. Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, Tsubaki J, Fukushi M, Fujita K, Fujieda K, Tajima T. Central congenital hypothyroidism detected by neonatal mass screening in Sapporo, Japan 2000-2004; Its prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008 17:65-69.
60. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsmas T, de Vijlder JJ, VerkerkPH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005 ;116:168-73.
61. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109:959-64.
62. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, LaFranchi SH. 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* 1998;132:70-4.
63. 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* 2006;16:27-38.
64. 猪股弘明、中島博徳、青木菊麿、立花克彦、黒田泰弘. 新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性原発性甲状腺機能低下症 35 例の解析. *ホルモンと臨床* 2001;49:1141 - 5
65. 長崎啓祐、浅見 直、小田部なお子. 新生児マス・スクリーニングで発見されなかった家族性の先天性甲状腺機能低下症の 4 例. *日本マス・スクリーニング学会雑誌* 2008;18:69-72.
66. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;4:317-28.

67. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143 :587-91.
68. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1994;343:60-1.
69. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birth weight infant. *Thyroid* 2000;10:693-5
70. 福士勝. 新生児マス・スクリーニングにおける未熟児の採血時期について. 代謝異常スクリーニング研究会会報 1987;10 ; 29
71. 上瀧邦雄、猪股弘明. 新生児マス・スクリーニングにおける未熟児 2 回採血により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査. 日本マス・スクリーニング学会誌 2002;12:17-20.
72. 山上 祐次, 戸田雅子, 福田律子, 青木芳和, 森雄一, 春木英一, 立花克彦, 住吉好雄, 諏訪城三. 先天性甲状腺機能低下症検査における低出生体重児 2 回目採血の有用性について. 日本マス・スクリーニング学会誌 2003;13;3:21-6
73. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, Phornphutkul C. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011;158:538-42.
74. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis*. 2011 ;34:827-33.
75. Deming DD, Rabin CW, Hopper AO, Peverini RL, Vyhmeister NR, Nelson JC. Direct equilibrium dialysis compared with two non-dialysis free T4 methods in premature infants. *J Pediatr* 2007;151:404-8.
76. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73:301-5.
77. Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 2000;20:427-31.

78. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briët JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997;336:21-6.
79. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:153-8.
80. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth weight infants in Japan. *Pediatr Int* 2012;54:177-181.
81. Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H, Yasuda T, Niimi H. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J.* 2002;49:293-7.
82. 新美仁男、上瀧邦雄、猪股弘明、青木菊麿. クレチン症マス・スクリーニング陽性者の精検初診時の所見と甲状腺機能について—全国追跡調査成績による検討—厚生省心身障害研究「効果的なマス・スクリーニングの施策に関する研究」平成9年度研究報告書、p111-113, 1998
83. 田丸清恵、猪股弘明、佐々木望、新美仁男、中島博徳. 甲状腺機能正常児およびクレチン症における乳児期早期の大腿骨遠位端骨核の大きさ. *日本小児科学会雑誌* 1986;10:2289-93.
84. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1998; 24:6-8
85. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiano N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. 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* 2003;149:1-6.
86. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 141:786-92.
87. Heyerdahl S: Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-61.

88. Rovet JF, Ehrlich RM: Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-6.
89. 佐々木望、佐藤浩一、中村伸枝、掛江直子、原田正平「マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者の長期的 QOL 調査—平成 18 年度追跡調査を加えての成績のまとめ—」（分担研究課題：現行マス・スクリーニングの問題解決に関する研究、平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担報告書）
90. Grant DB. Monitoring TSH concentrations during treatment for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1991; 66:669-70.
91. Abusrewil SS, Tyfield L, Savage DC. Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations after treatment of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988; 63:1368-71.
92. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr* 2011;158:532-7.
93. Zeitler P, Solberg P; Pharmacy and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Food and levothyroxine administration in infants and children. *J Pediatr*. 2010;157:13-14.
94. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
95. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M. 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; 87:557-62.
96. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997;71:29-32.
97. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital

- hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other actors. *Thyroid* 2009;19: 869-879.
98. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1512-15.
 99. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3304-11.
 100. Carroll KN, Arbogast PG, Dudlet JA, Cooper WO. Increase incidence of medically treated thyroid disease in children with Down syndrome after rerelease of American academy of pediatric health supervision guideline. *Pediatrics* 2008; 122:e493
 101. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322:83-90.
 102. Yokoro S, Matsuo M, Ohtsuka T, Ohzeki T. Hyperthyrotropinemia in a neonate with normal thyroid hormone levels: the earliest diagnostic clue for pseudohypoparathyroidism. *Biol Neonate*. 1990;58:69-72.
 103. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5145-9.
 104. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003 ;143:759-64.
 105. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006;91:972-6.
 106. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpınar I, Dede F, Isgüven P, Adal E, Guran T, Akcay T, Bereket A. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol* 2012;166:43-48.
 107. Kobayashi H, Tashita H, Hara H, Hasegawa Y. Utility of computed tomography in identifying an ectopic thyroid in infants and pre-school children. *Endocr J* 2005;52:189-92.

108. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD. Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 2010; 40:725-31.
109. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. *Eur J Nucl Med* 2001;28:529-33.
110. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004;114:e683-8.
111. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, Richard B. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res* 2008;70:1-13.
112. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P, Polak M. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1199-204.
113. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643-7.
114. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1669-73.
115. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 2009;65:242-8.
116. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuys MA, Vulsma T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:919-24.
117. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics* 2005;115:e52-7.
118. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-56.

119. Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Lniguez E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010;74:114-20.
120. 朝倉由美、安達昌功、加藤進昌、立花克彦. 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング陽性児の情緒と行動の異常に関する検討. *日本小児科学会雑誌* 2006; 110 406-11.
121. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int* 2009;51:126-31.
122. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 ;47:649-54.
123. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatr* 2003;92:698-703.
124. Sato H, Sasaki N, Aoki K, Kuroda Y, Kato T. Growth of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Japan. *Pediatr Int* 2007;49:443-6.
125. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-83.
126. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2654-61.
127. Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1771-82.
128. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Léger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the

- disease: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1897-04.
129. 鬼形和道. 甲状腺機能低下症の分子基盤. *小児科臨床* 2009;62:1813-21.
130. 鳴海覚志、長谷川奉延. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学. *ホルモンと臨床* 2010;7:565-71.
131. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFDPHE. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2009-14.
132. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575-80.
133. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:421-28.
134. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1981-5.
135. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Aachi M, Hasegawa T: Molecular basis of thyroid dysmorphogenesis: genetic screening in population-based Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1838-42.
136. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tonnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Gruters A. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109:475-80.
137. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Gruters A, Busslinger M, Di Lauro R. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998;19:83-6.
138. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid* 2005;15:1079-84.

139. Chertok Shacham E, Ishay A, Irit E, Pohlenz J, Tenenbaum-Rakover Y. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma developed in dyshormonogenetic multinodular goiter due to thyroid peroxidase gene mutation. *Thyroid* 2012;22:542-6.
140. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3020-30.

【作成委員】

日本小児内分泌学会 マス・スクリーニング委員会

委員名	委員所属	専門領域
田島敏広（委員長）	北海道大学医学部 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
皆川真規（副委員長）	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安藏 慎	川崎市立川崎病院 小児科	小児科専門医
石井智弘	慶応義塾大学医学部 小児科学教室	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
鬼形和道	島根大学医学部 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
楠田 聡	東京女子医科大学 母子総合医療センター	小児科専門医
長崎啓祐	新潟大学医歯学総合病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
原田正平	（独）国立成育医療センター 研究所 成育政策科学研究部	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
堀川玲子	（独）国立成育医療研究センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

		門医
水野晴夫	名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
南谷幹史	帝京大学ちば総合医療センター 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医

日本マス・スクリーニング学会

福士 勝	札幌イムノ・タイアグノステック・ラボラトリー	日本マス・スクリーニング学会理事、小児内分泌代謝専門、マス・スクリーニング専門
山上祐次	神奈川県予防医学協会	日本マス・スクリーニング学会評議員、小児内分泌代謝専門、マス・スクリーニング専門

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった（基準は日本小児内分泌学会の規程により日本小児科学会の示している利益相反基準に従う）。

【作成のための資金源】

このガイドライン作成に要した資金は日本小児内分泌学会の負担によるものである。

【作成の経過】

1. 現状把握の方法

2012年10月10日から2012年10月30日日本小児内分泌学会においてクリニカルクエスチョンの聴取を行った。

2. 外部評価

外部評価として2013年12月6日～2014年1月5日の間に日本小児内分泌学会学会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行った。

その意見をふまえ2014年3月30日に改訂原案を作成した。

改訂原案は診療ガイドラインとしての妥当性および内容の適否について外部委員を含む当学会ガイドライン委員会において検討され、ガイドライン委員会からの提言（2014年4月22日付け）を受けて、再修正を行ったのちに、2014年5月23日付け当学会理事会承認を受け公開にいたったものである。

3. 関連学会との調整

日本マス・スクリーニング学会に対しては、評議員に2012年10月10日から2012年10月30日にメールにてクリニカルクエスチョンの聴取を行った。

外部評価として2013年12月6日～2014年1月5日の間に日本マス・スクリーニング学会学会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行った。その意見をふまえ2014年3月30日に改訂原案を作成した。

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開3年以内に改訂を行う予定である。特に、エビデンスが現在存在しない部分については、エビデンスとなる文献、研究が行われた時点で、吟味を行い、適宜改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。