

## 甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および 思春期早発症における非継続症例の解析

研究分担者 横谷 進 国立成育医療研究センター内科系専門診療部長

**研究要旨：**小児慢性（小慢）特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録されなくなった患児（非継続症例）の経過の把握は行われていない。今回、治療不要のため非継続となり得る甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および中枢性思春期早発症（女子）について、2008 年度の非継続症例について個別質問票による実態調査の結果を解析した。甲状腺機能亢進症においては、バセドウ病の予後を明らかとした。すなわち、治療中止理由では、抗甲状腺剤で寛解に至った例が最も多く 59%を占め、手術による寛解が 21%であった。一方、自己中断や怠薬が 12%と少なからず存在した。寛解率は 71%であった。再発後、薬物療法を再開した例は、34.5%、手術例は 55.2%、アイソトープ治療例は 10.3%であった。再発群と寛解群で診断時および中止時のデータにおいて有意差は認められなかったが、再発群では TRAb が高値の傾向であった。先天性甲状腺機能低下症（CH）においては、非継続症例には一過性甲状腺機能（TH）、一過性高 TSH 血症（高 TSH 血症）が含まれるが、これらの臨床像について CH との違いを明らかにすることを目的とした。濾紙血 TSH 22.7 $\mu$ U/ml を cut-off 値とすると感度 0.719、特異度 0.767 で CH と TH あるいは高 TSH 血症を鑑別することが可能であった。また、治療に関しては、TH、高 TSH 血症とも治療基準となる TSH および freeT4 値を満たした症例が多く、適切な治療が行われていると思われた。思春期早発症については、治療中止後の身長予後を明らかにすることを目的とした。中止後のフォローアップデータの存在した例は 17 例（6 例は成人身長）と少数であったが、骨年齢に対する身長 SDS は治療開始前と比較し有意に改善していた。

### 研究協力者：

鈴木 滋（旭川医科大学小児科）  
竹原健二（国立成育医療研究センター研究所）  
掛江直子（国立成育医療研究センター研究所）  
原田正平（国立成育医療研究センター研究所）  
加藤忠明（国立成育医療研究センター研究所）  
松井 陽（国立成育医療研究センター）

は、20 歳未満かつ、薬物治療を要する症例である。20 歳以上で非継続となる場合（年齢要件）では、その後も治療継続となっていることが多いと推定される。一方、治癒した症例、死亡した症例の把握はできないため、これらの転帰は不明である。昨年度、内分泌疾患において、2008 年度に非継続症例を対象に、予後調査（一次調査）を行い、その転帰を報告した。その中で、治癒あるいは死亡により非継続症例となる可能性のある 11 疾患に対して、質問紙（個別質問票）を用いた予後調査を同時に施行した。今回、比較的十分な有効回答率の得られた甲状腺機能亢進症、先天性

### A. 研究目的

小児慢性（小慢）特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録されなくなった患児（以下、非継続症例）の経過の把握は行われていない。内分泌疾患において、小慢の適応となる患児

甲状腺機能低下症および思春期早発症の解析を行った。

甲状腺機能亢進症においては、バセドウ病寛解例の実態を明らかにすること、先天性甲状腺機能低下症 (CH) については、後に治療中止可能となることと明らかになる一過性甲状腺機能 (TH)、一過性高 TSH 血症 (高 TSH 血症) の臨床像の CH との違いを明らかにすること、思春期早発症については、治療中止後の身長予後を明らかにすることを主な目的とした。

## B. 研究方法

11 の対象疾患と非継続症例の割合を表 1 に示す。非継続症例は全体で 19.1% であった。このうち、甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および中枢性思春期早発症について、それぞれ図 1, 2, 3 に示す個別質問票から得られた項目について解析した。

回答が得られた個別質問票は、小慢データベース上で対象者を識別する ID を用いて、2007 年度に登録されたデータと結合し、追加データを得た。データ処理および解析には Microsoft Excel 2007 および SPSS16.0J を用いた。

## C. 研究結果

### I) 甲状腺機能亢進症

個別質問票の回収率は 62.4% (512/820 例) であった。このうち、バセドウ病は 290 例 (56.6%)、バセドウ病以外は 12 例 (2.3%)、未記入例 (39.1%) であった。なお、欠損データは項目毎に除外して解析した。

#### 1) バセドウ病非継続症例の治療継続の有無と年齢分布

非継続症例のうち、治療を継続している例は、54.9% (152/277 例) であった。治療継続の有無 (治療継続例あるいは治療中止例) での、年齢分布は両者とも同様の傾向であった。しかし、治療継続例では、18~20 歳での割合

がより大きく、年齢要件により非継続症例となっている例が多いと考えられた。一方、治療中止例も 20 歳での非継続が最も多かったことから、年齢要件とともに中止を試みる場合が多いと思われた。

#### 2) バセドウ病診断時データおよび所見

表 2 に診断時の抗 TSH 受容体抗体 (TRAb)、抗 TSH 受容体刺激抗体 (TSAb)、TSH、freeT3、freeT4 値を示す。TRAb は測定キットの違いに関わらず異常高値を示し、陽性率は 95.1% であった。TSAb のデータ記入率は、TRAb の半数以下であり、診断に TRAb を用いている場合が多いと考えられた。また、TSAb 陽性率は 85.3% と TRAb より低かった。freeT3、freeT4 の中央値はそれぞれ、16.5pg/ml、4.74ng/dl であった。診断時所見の陽性率を表 3 に示す。眼球突出は 30.5% であった。甲状腺腫は 94.1% に認められ、七条分類 3 度が最も頻度が高かった。

#### 3) バセドウ病治療中止例の経過

##### ① 治療中止理由 (図 4) と中止回数 (図 5)

抗甲状腺剤で寛解に至った例が最も多く 59% を占め、手術による寛解が 21% であった。一方、自己中断や怠薬が 12% と少なからず存在した。中止回数は、1 回が最も多く 87% であった。

##### ② 中止理由別年齢分布 (図 6)

手術は 13 歳の 1 例を除き、15 歳以上で行われ、18 歳以上が多かった。アイソトープ治療は例数が少ないが、全例 18 歳以上で施行されていた。

##### ③ 罹病期間と発症年齢 (図 7)

罹病期間の中央値は 5 年、発症年齢の中央値は 12 歳で、理由別に大きな隔たりは認められなかった。

##### ④ 転帰 (図 8)

副作用による中止例を除いた、薬物治療中止例において、フォローアップ期間 2.1±1.4 年で、寛解率は 71% (71/100 例) であった。再発後、薬物療法を再開した例は、34.5%

(10/29 例)、手術例は 55.2% (16/29 例)、アイソトープ治療例は 10.3% (3/29 例)であった。

#### ⑤再発群と寛解群の比較 (表 4)

診断時年齢、罹病期間、男女比、治療開始前および中止時の眼球突出および甲状腺腫の程度、TRAb、TSAAb、freeT3、freeT4、治療中止回数に 2 群間でそれぞれ有意差は認められなかった。しかし、TRAb (%)は再発群で  $35.4 \pm 30.3\%$ 、寛解群で  $18.6 \pm 34.6\%$ と再発群で高い傾向にあった。

## II) 先天性甲状腺機能低下症

### 1) 解析症例 (図 9)

解析対象の選別を図 9 に示す。すなわち、治療継続にも関わらず、TH や高 TSH 血症と記載のあるものは除き、逆に治療中止にも関わらず CH と記載のある症例は除外した。また、中枢性甲状腺機能低下症は除外し、さらに、TSH 低値例は診断に疑問が残るため除外した。その結果、CH73 例、TH46 例、高 TSH 血症 12 例が解析対象となった。

### 2) CH の原因 (図 10) と原因未確定例の年齢分布 (図 11)

CH の原因は、未確定例を除いた頻度を算出すると、何らかの甲状腺形成異常が 79.5%、ホルモン合成障害が 20.5%であった。原因未確定例は非継続症例全体の 35.9%と高率であった。原因未確定例の年齢分布は多くが幼児期であった。3 歳未満では一般的に病型診断を行わないため、今回、原因未確定の割合が多くなった要因と考えられた。年齢要項による非継続症例においても、原因未確定が比較的多く存在していたが、病型診断の有無は調査しておらず、病型診断の上で原因不明であるのかどうかの判断はできなかった。

### 3) TH の原因 (図 12)

約 75%は原因不明であった。病因頻度の偏りはなかった。

### 4) CH、TH、高 TSH 血症の年齢分布 (図 13)

TH は病因の有無に関わらず、学童期前に治療を中止できている症例が多かった。

### 5) CH、TH、高 TSH 血症の男女比 (図 14)

CH では有意に女子の割合が高い ( $p=0.009$ )が、TH、高 TSH 血症では発症頻度に男女差は認められなかった。

### 6) CH、TH、高 TSH 血症の TSH および freeT4 (図 15, 16, 17)

マスキング (濾紙血) ならびに精密検査 (精検) 時の TSH を図 15 に示す。濾紙血において、CH の TSH 中央値は  $50\mu\text{U/ml}$  であり、TH 原因不明の  $12\mu\text{U/ml}$ 、高 TSH 血症の  $14\mu\text{U/ml}$  より有意に高値だった。TH 病因ありは、症例数が少ないものの、中央値  $79\mu\text{U/ml}$  と高値だった。精検時も同様の傾向であったが、高 TSH 血症 ( $12\mu\text{U/ml}$ ) は TH 原因不明 ( $33\mu\text{U/ml}$ ) より有意に低値となっていた。精検時の freeT4 を図 16 に示す。TSH とは逆に、高 TSH 血症は中央値  $1.41\text{ng/dl}$  と、CH ( $0.94\text{ng/dl}$ )、TH 病因あり ( $0.78\text{ng/dl}$ )、TH 原因不明 ( $1.06\text{ng/dl}$ ) より有意に高値であった。CH と TH 病因ありの 2 群間では、TSH および freeT4 とも有意差は認められなかった。CH と TH 原因不明あるいは高 TSH 血症を診断する ROC 解析を行うと (図 17)、濾紙血 TSH  $22.7\mu\text{U/ml}$  を cut-off 値とすると感度 0.719、特異度 0.767 で鑑別可能であった。精検時 TSH  $65.7\mu\text{U/ml}$  を cut-off 値とすると、感度は 0.594 と落ちるが特異度は 0.833 とやや上昇した。freeT4 値は、両者の鑑別は困難であった。

### 7) TSH、freeT4 のいずれかの治療基準を満たす症例の割合 (図 18)

新生児マスキングで見つかる高 TSH 血症の治療基準の目安の一つとして、TSH 30 以上あるいは freeT4 1.5 以下が提唱されている。これらを満たす症例の割合は、CH および TH はいずれも約 90%であり、高 TSH 血症は 70%であった。

### Ⅲ) 思春期早発症

#### 1) 解析症例 (図 19, 20, 表 5)

解析対象は、図 19 に示す、データ欠損のない中枢性思春期早発症女性 84 例である。今回、男性は症例数が少なく、かつ、低身長思春期発来例も含まれていたため解析から除外した。

中枢性思春期早発症の原因として、特発性が 94%と、そのほとんどを占めた (図 20)。

治療開始前の臨床像、治療薬であるリュープリンの最大投与量、治療期間を表 5 に示す。暦年齢 (CA) は  $7.8 \pm 1.5$  歳であった。骨年齢 (BA) は  $10.0 \pm 1.5$  歳、身長 SDS は  $+1.2 \pm 1.2$ SD、Tanner stage Breast (B)  $2.9 \pm 0.7$ 、Pubic hair (PH)  $1.5 \pm 0.7$  であった。治療中のリュープリン最大投与量は  $45 \pm 16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ 、治療期間は  $3.0 \pm 1.6$  年であった。

#### 2) リュープリン治療の身長予後に対する効果 (図 21, 22, 23, 24, 表 6, 7)

治療開始時と中止時における骨年齢 (BA) に対する身長 SDS (Height SDS for BA) を両時期のデータとも存在した 45 例で解析すると、開始前の中央値は  $-1.0$ SD であったが、治療中止時には  $-0.8$ SD と有意に改善を認めていた (図 21)。

治療期間により、骨年齢の進行がどの程度抑えられたかを評価するために、 $\Delta\text{BA}$  (中止時 BA-開始前 BA) /  $\Delta\text{CA}$  (中止時 CA-開始前 CA) を中止までの期間を 1 年毎に分けて解析した (図 22)。その結果、1 年以上 5 年未満治療した症例では、それぞれ  $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$  がほぼ 0.7 で一定して進行が抑制されていた。

今回の解析において、成人身長到達例で縦断的データの得られた例は 6 例で (表 6)、成人身長未到達例では 11 例において、最終受診時のデータが得られた。(表 7)。成人身長到達例は、治療開始前の CA および BA は全体より約 1 年若く、治療開始年齢は約 1 年長かった。リュープリン最大投与量は同等であった。治療開始前、中止時、成人身長到

達時の Height SDS for BA を図 23 に示す。治療開始前は  $-0.9$ SD であったが、段階的に上昇し、成人身長時には、 $+0.5$ SD と有意に改善を認めていた。成人身長未到達例においても、治療中止後  $1.6 \pm 0.7$  年までの経過ではあるが、Ht SDS for BA は段階的に改善し、開始前  $-1.4$ SD から  $-0.4$ SD に有意に改善していた (図 24)。

### D. 考察

今回、2 年前に非継続症例となった症例の調査により、その臨床像および短期的な予後を明らかにすることを試みた。回収率は 50% を超えたものの、未記入の項目が多く、解析には限界があった。未記入が多かった理由は明らかにすることはできなかったが、中止 2 年後で有り、フォローされていない可能性、主治医の変更により詳細が不明で未記入となった可能性等が推測された。

しかし、データ量は少なかったものの、これまで不明であったそれぞれの疾患における予後の実態を明らかにすることができた意義は大きいと思われる。以下、疾患毎の考察を述べる。

#### I) 甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)

非継続例でも実際には治療継続例が半数以上であり、かつ、年齢要項での非継続例が多いことから長期にわたる治療が必要な症例が多いことが示唆された。一方、治療中止例の寛解率は比較的高いことも明らかとなった。再発例においては、手術を選択する例が最も多かったが、治療継続例においてのそれ以前の再発の有無は検討できておらず、実際には薬物療法を続けている症例が多い可能性はある。また、アイソトープ治療が行われている症例は、全例 18 歳以上であり、治療ガイドラインが遵守されていた。今回、再発に關与する要因を治療開始前および中止時の症状、データで比較したところ、TRAb

高値は再発例で高い傾向ではあったが、明らかな違いは見いだせなかった。

また、小慢意見書のデータベースからは明らかにすることはできない、バセドウ病の所見である眼球突出の頻度、甲状腺腫の程度を明らかにすることができた。眼球突出の頻度は約30%と、ヨーロッパのコホートからのデータ (Eur J Endocrinol. 2005 153: 515-21) と同様に、頻度は高いものではなかった。

## II) 先天性甲状腺機能低下症

新生児マススクリーニングでみつかると高TSH血症の中には永続的なCHに加え、TH、高TSH血症が知られている。これまでもCHとの鑑別が試みられているが、治療開始に当たっては、TSHおよびfreeT4の治療基準が示されているもののその判断は主治医にゆだねられているのが現状である。今回の解析では、原因不明のTHおよび高TSH血症群は、CHより有意にTSHは低かった。しかし、オーバーラップが多く、ROC解析では感度、特異度はともに約70%にとどまり、診断時の鑑別は困難であることがわかった。しかし、治療においては、CH以外においてもおおむね治療基準に則っており、全国的にアンダートリートメントにはなっていないものと推測された。THの78%は原因不明であった。しかし、その他とされた病因の中には、近年、報告が散見されるDUOX2変異も存在していた。従って、原因不明例での遺伝子解析状況を調査しなかったため、原因不明例の中にDUOX2変異が存在している可能性はある。

今回、治療が行われたTHおよび高TSH血症の特徴を明らかできた一方、無治療のTHあるいは高TSH血症のデータとの差異についての検討できていない。治療介入基準を提唱するには、両者のデータおよび予後の検討が必要である。

## III) 中枢性思春期早発症

小慢において治療中止後の身長予後については、非継続症例の解析に寄らなければ知り得ない。思春期早発症における治療目的の一つが成人身長の改善であることから、治療が適切であったかを評価するためには成人身長の評価が不可欠である。今回、中止後のデータを得られた症例は少なかったが、成人身長到達例および未到達例の両者ともにリュープリン投与量、約50 $\mu$ g/kg/doseにてHt SDS for BAの改善を認めていた。両者において、治療中止時においてもHt SDS for BAが改善傾向であったこと、治療中止時のデータが存在した45例において治療中止時のHt SDS for BAが改善していたことを勘案すると、成人身長到達例は非継続症例を代表したものとして考えることが可能と思われ、治療効果は得られているものと考えられた。

## E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

鈴木滋、横谷進：小児慢性特定疾患治療研究事業における21水酸化酵素欠損症の解析、第45回小児内分泌学会学術集会、2011年10月6-8日、大宮

## F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表 1 2008 年度非継続者の個別質問票対象疾患と非継続症例の割合

個別質問票表記	例数 (%)	疾患名
先天性甲状腺機能低下症	903/5784 (15.6%)	先天性甲状腺機能低下症 (甲状腺腫を伴わない)
プラダーウィリ症候群	80/452 (17.7%)	プラダーウィリ症候群
ターナー症候群	210/1196 (17.6%)	ターナー症候群
下垂体機能低下症	133/664 (20.0%)	ゴナドトロピン分泌低下 (欠乏、欠損) 症 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下 (欠乏、欠損) 症 甲状腺刺激ホルモン分泌低下 (欠乏、欠損) 症
先天性副腎過形成	138/929 (14.9%)	先天性リポイド過形成 18 水酸化酵素欠損症 先天性副腎 (皮質) 過形成 3β 水酸化ステロイド脱水素 21 水酸化酵素欠損症 17α 水酸化酵素欠損症
先天性副腎低形成	25/208 (12.2%)	先天性副腎形成不全 副腎低形成 ACTH 不応症
中枢性尿崩症	69/367 (18.8%)	真性尿崩症 中枢性尿崩症 下垂体性 (真性) 尿崩症 下垂体性尿崩症
成長ホルモン分泌不全性低身長症	2295/11005 (20.9%)	成長ホルモン分泌低下 (欠乏、欠損) 症 成長ホルモン分泌不全性低身長症
思春期早発症	449/1760 (25.5%)	真性思春期早発症 性早熟症 中枢性思春期早発症 思春期早発症
甲状腺機能亢進症	820/4440 (18.5%)	バセドウ病 甲状腺機能亢進症 甲状腺腺腫 橋本病
高インスリン血症	19/76 (25.0%)	特発性低血糖症 ロイシン過敏性低血糖症 高インスリン血症
合計	5141/26881 (19.1%)	

図1 個別質問票（甲状腺機能亢進症）

1. 甲状腺機能亢進、または、甲状腺中毒症の原因をご記入ください

バセドウ病以外（以下から一つを選択してください）→これで質問は終了です

無痛性甲状腺炎（橋本病を含む）

亜急性甲状腺炎

腺腫様甲状腺腫

プランマー病

その他：\_\_\_\_\_

バセドウ病 →以下の質問にもお答えください

2. 診断時のデータについて、分かる範囲でご記入ください

TRAb（ ）IU/l あるいは（ ）% TSAb（ ）%

TSH（ ） $\mu$ U/ml free T3（ ）pg/ml free T4（ ）ng/dl

眼球突出（あり なし 不明）

甲状腺腫大：七條分類（0 1 2 3 4 5）

3. 非継続となった時（平成20年）に、抗甲状腺剤（MMI、または、PTU）は継続していますか？

継続中 →これで質問は終わりです。

中止した →中止した時期 平成\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月

→中止したのは何回目ですか（初回 2回目 3回目）

→中止した理由を一つ選択してください

抗甲状腺剤のみで寛解

アイソトープ治療

手術

抗甲状腺剤の副作用：\_\_\_\_\_

その他：\_\_\_\_\_

4. 抗甲状腺剤を中止した時期のデータについて、分かる範囲でご記入ください

TRAb（ ）IU/l あるいは（ ）% TSAb（ ）%

TSH（ ） $\mu$ U/ml free T3（ ）pg/ml free T4（ ）ng/dl

眼球突出（あり なし 不明）

甲状腺腫大：七條分類（0 1 2 3 4 5）

5. 最近受診時の時期をご記入し、その時の状態について一つを選択してください

最近受診時期：平成\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月

抗甲状腺剤なしで寛解中

再発し抗甲状腺剤内服中

再発し手術を施行した

再発しアイソトープ治療を施行した

その他：\_\_\_\_\_

図2 個別質問票（先天性甲状腺機能低下症）

1. 新生児マススクリーニングと精密検査における測定値をご記入ください。

初回検査時	TSH 値 (	$\mu$ IU/mL)	} マススクリーニングでの測定値 ※測定していた場合に記入
	fT4 値※ (	ng/dL)	
精密検査時	TSH 値 (	$\mu$ IU/mL)	} 医療機関での測定値
	fT4 値 (	ng/dL)	

2. 現在、甲状腺機能低下症の治療は継続していますか？

継続中

中止した → 中止した時期 平成\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月

3. 最終診断について、以下から一つを選択して下さい。

先天性(原発性)甲状腺機能低下症（クレチン症）→質問 4.にお答えください

一過性甲状腺機能低下症 →質問 5.にお答えください

いわゆる一過性高 TSH 血症 →これで質問は終了です

中枢性甲状腺機能低下症 →これで質問は終了です

診断未確定 →これで質問は終了です

甲状腺ホルモン不応症 →これで質問は終了です

正常 →これで質問は終了です

4. 先天性甲状腺機能低下症の原因について、以下から一つを選択して下さい。

甲状腺欠損

甲状腺低形成

異所性甲状腺

合成障害（→以下の各質問にも回答下さい）

- ・甲状腺ヨード摂取率（施行せず 低値 正常 高値）
- ・パークロレイト放出試験（施行せず 陰性(正常) 陽性）
- ・遺伝子診断（施行せず 施行→結果を下に記載して下さい）

遺伝子診断の結果：

原因未確定

5. 一過性甲状腺機能低下症の原因について、以下から一つを選択して下さい。

ヨード大量曝露（その状況：)

母親が持つ抗甲状腺抗体（抑制性抗 TSH 受容体抗体）の経胎盤移行

母親に投与された抗甲状腺剤の経胎盤移行

その他（)

原因不明





表2 バセドウ病診断時データ

	N	平均±SD	中央値	範囲	陽性率
TRAb (IU/l)	29	45.2±62.2	27.2	0~304	89.7% (26/29) [cut off 1.0]
TRAb (%)	156	54.5±24.6	56.3	0~96	96.2% (150/156) [cut off +10%]
TSAb (%)	68	700.6±734.8	363.5	3~3316	85.3% (58/68) [cut off 180%]
TSH (mU/ml)	223	0.21±0.81	0.01	0~7.44	
ft3 (pg/ml)	203	16.58±9.64	16.5	1.02~49.0	
ft4 (ng/dl)	220	5.24±3.58	4.74	0.51~24.0	

※ 測定感度以上あるいは以下はその測定限界数字として、算出した。

※ はずれ値 (±5SD) を除外した。

表3 バセドウ病診断時所見の陽性率

	あり / (あり+なし)
眼球突出	30.5% (62/203)
甲状腺腫 (七条分類 1 以上)	94.1% (129/137)
七条分類 0	5.8% (8/137)
1	11.0% (15/137)
2	24.8% (34/137)
3	40.9% (56/137)
4	16.1% (22/137)
5	1.5% (2/137)

その他の内訳

- ・自己中断：13例
- ・怠薬：1例
- ・TSH 上昇：1例

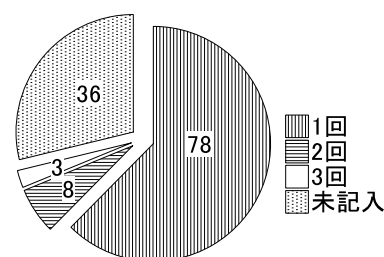
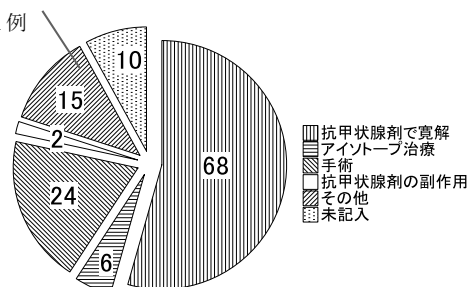


図4 バセドウ病治療中止例の中止理由

図5 バセドウ病治療中止例の中止回数

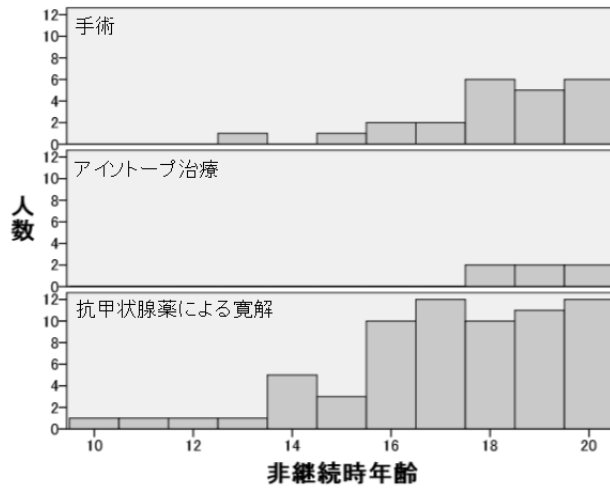


図6 バセドウ病治療中止例の理由別年齢分布

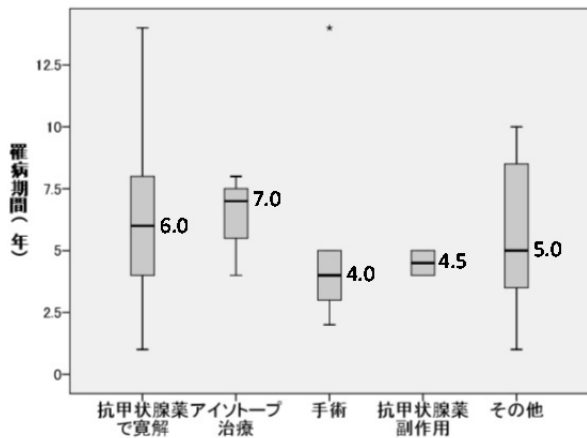


図7-1 バセドウ病治療中止例の罹病期間

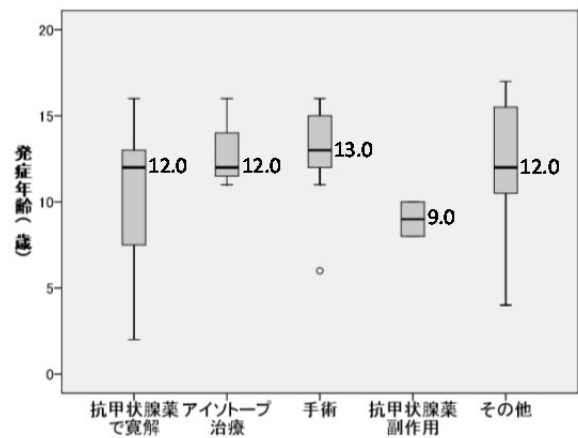


図7-2 バセドウ病治療中止例の発症年齢

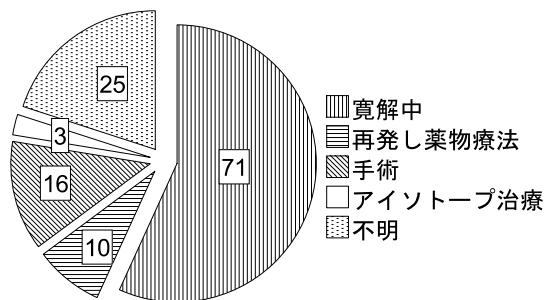


図8 バセドウ病治療中止後の転帰

表4 バセドウ病治療中止後の再発群と寛解群の比較

	再発群 (総数=27)	N	寛解群 (総数=71)	N	P 値
発症年齢 (歳)	11.9±3.4	13	11.1±3.5	45	0.536
罹病期間 (年)	7.0±3.5	13	5.5±2.6	45	0.154
男の割合	19.2% (5)	26	18.6% (13)	70	0.941
診断時					
眼球突出の割合	36.8% (7)	19	32.7% (16)	49	0.743
甲状腺腫 (七条分類)	2.1±1.1	12	2.7±1.2	37	0.102
TRAb (IU/l)	67.6	1	29.5±25.6	5	-
TRAb (%)	54.9±20.3	14	52.4±25.5	37	0.745
TSAb (%)	530±416	4	862±841	17	0.654
Free T3(pg/ml)	15.45±10.08	19	16.29±8.87	47	0.738
Free T4(ng/dl)	4.93±3.45	19	6.02±7.72	53	0.779
中止回数	1.2±0.4	17	1.1±0.4	55	0.349
中止時					
眼球突出の割合	16.7% (3)	18	16.0% (8)	50	0.947
甲状腺腫 (七条分類)	1.4±1.3	10	1.3±1.0	41	0.941
TRAb (IU/l)	3.4±3.8	5	7.7±11.6	14	0.635
TRAb (%)	35.4±30.3	11	18.6±34.6	35	0.055
TSAb (%)	9.4	1	143±53	20	-
Free T3(pg/ml)	3.11±1.01	22	3.23±1.21	59	0.750
Free T4(ng/dl)	1.28±0.53	22	1.20±0.37	66	0.435
TSH (μU/ml)	4.69±12.0	23	3.66±11.3	66	1.000

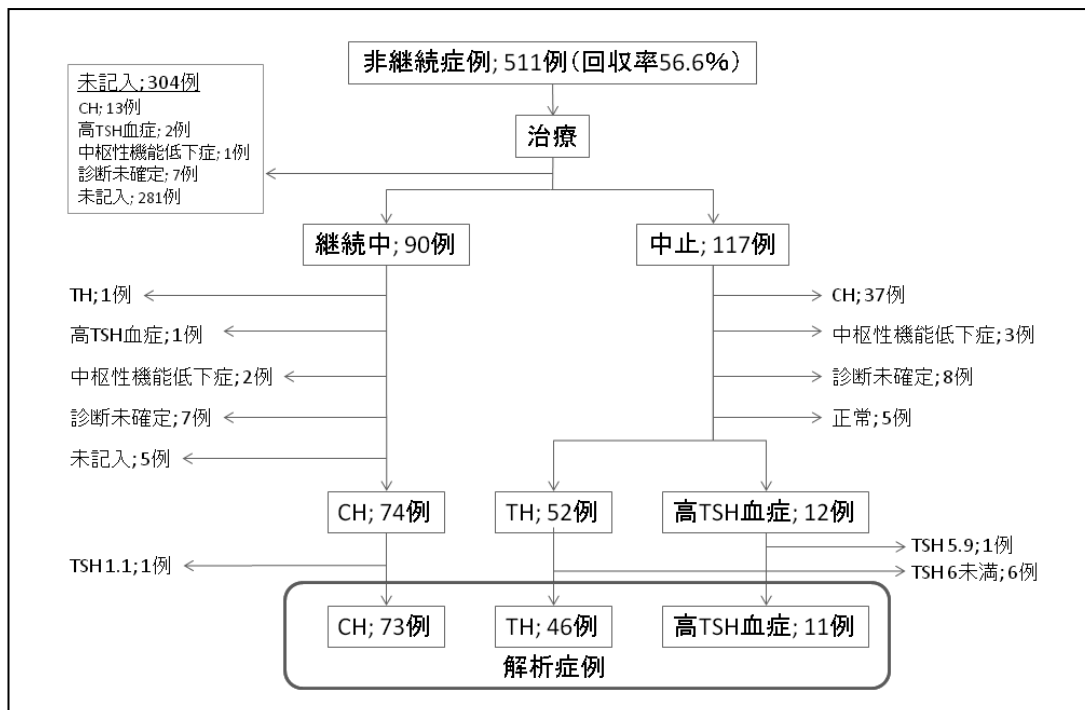


図9 先天性甲状腺機能低下症 解析症例

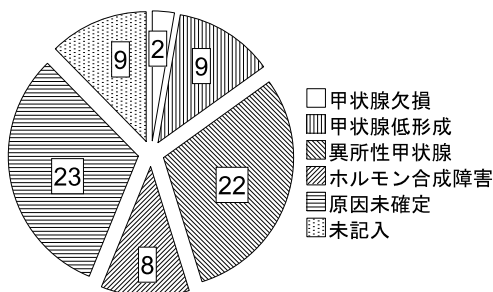


図10 先天性甲状腺機能低下症 (CH) の原因

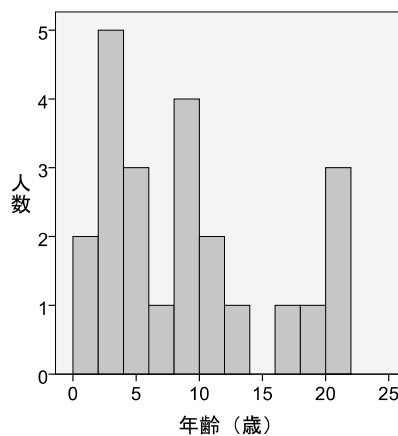


図11 CH (原因未確定) の年齢分布

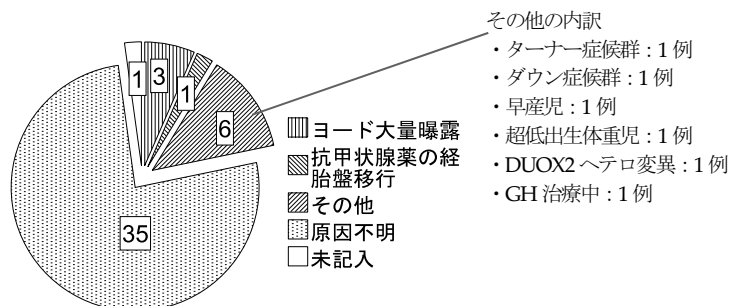


図12 一過性甲状腺機能低下症 (TH) の原因

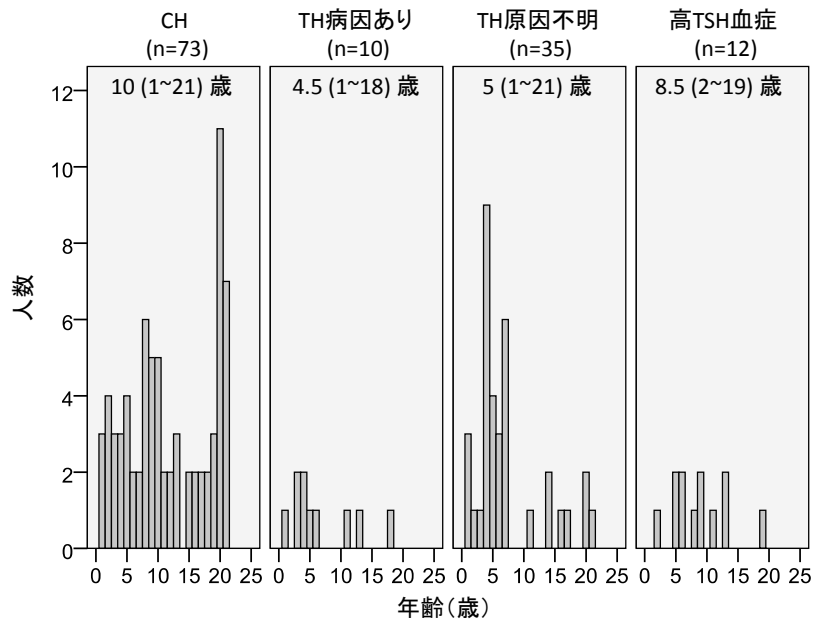


図13 CH、TH、高TSH血症の年齢分布

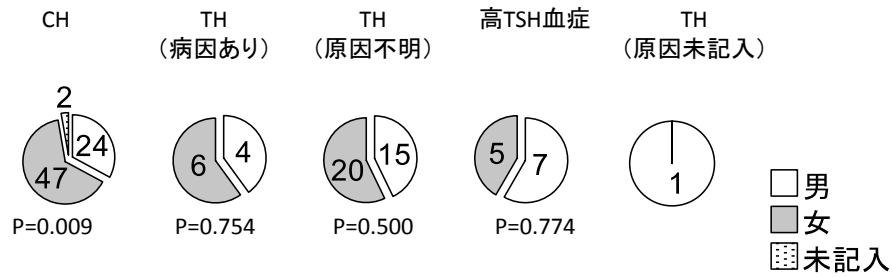


図14 CH、THおよび高TSH血症における男女比

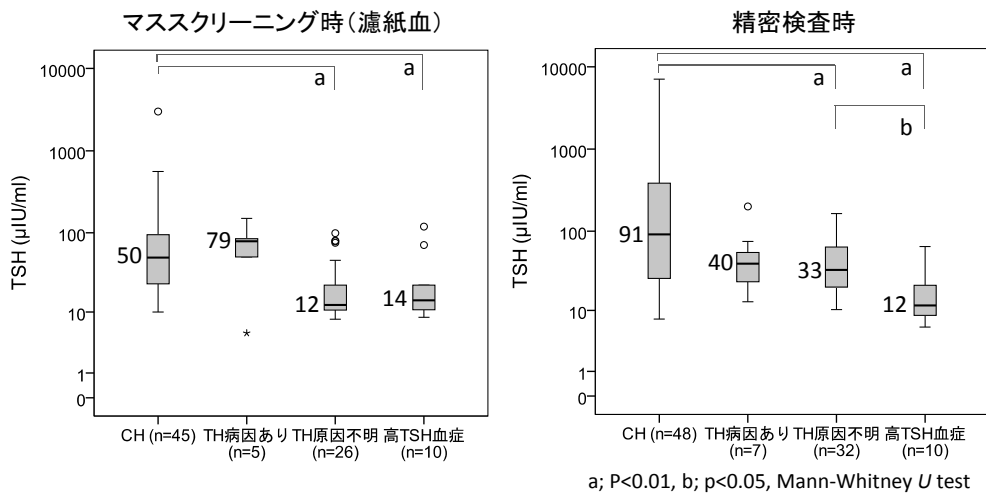


図15 CH、THおよび高TSH血症におけるTSH値の比較

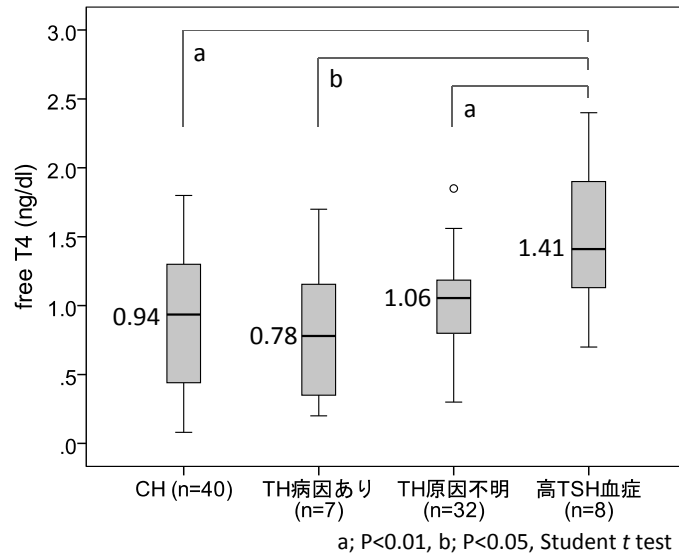


図16 CH、THおよび高TSH血症における精検時 freeT4 値の比較

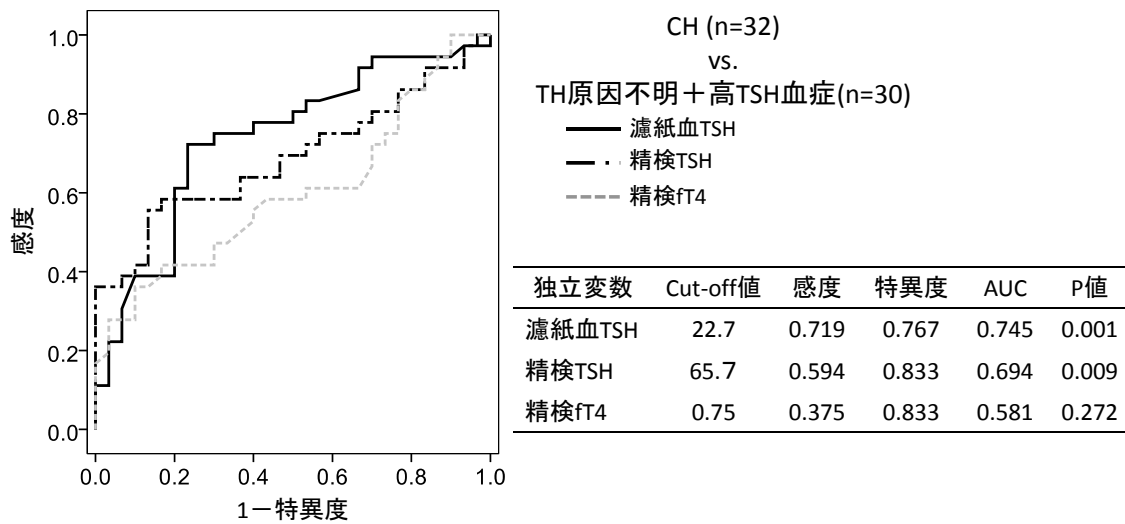


図17 CHとTH原因不明あるいは高TSH血症を診断するROC解析

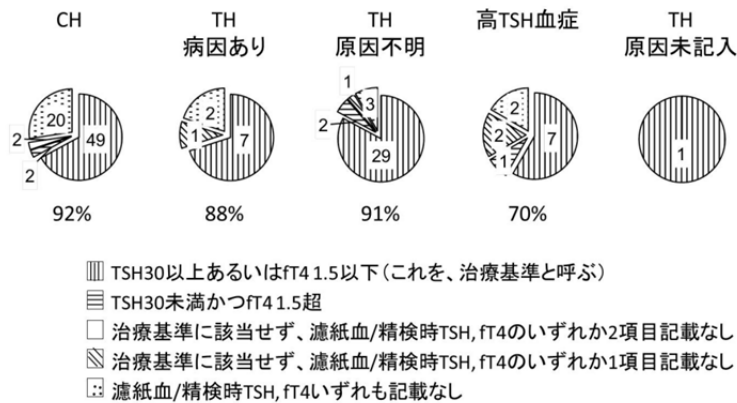


図18 TSH、freeT4のいずれかの治療基準を満たす症例の割合

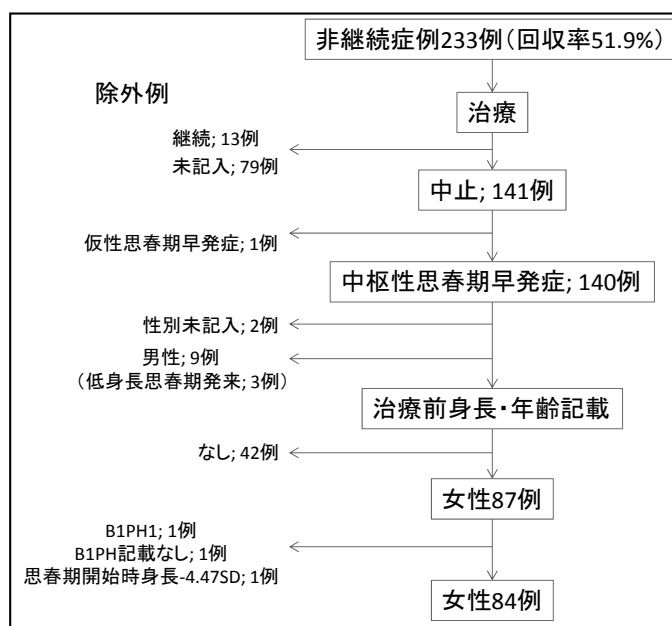


図19 治療中止した中枢性思春期早発症解析症例

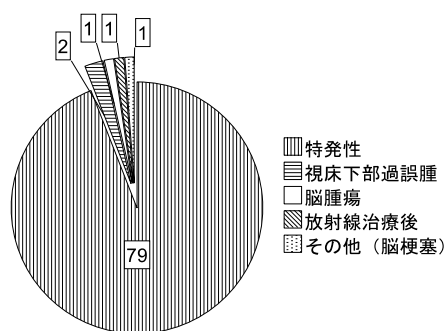


図20 中枢性思春期早発症の原因

表5 治療を中止した中枢性思春期早発症例の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ )	治療 期間(年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
症例数	84	74*	84	80**	69**	70***	83**
平均 $\pm$ SD	7.8 $\pm$ 1.5	10.0 $\pm$ 1.5	+1.2 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.7	45 $\pm$ 16	3.0 $\pm$ 1.6
中央値	8.2	10.0	+1.2	3	1	41	2.6
(範囲)	(2.1~10.8)	(6.0~13.0)	(-1.7~+4.6)	(2~4)	(1~3)	(25~100)	(0.3~8.0)

\*: 未記入あるいは暦年齢測定日と骨年齢測定日が半年以上異なる場合は除外

\*\*: 未記入は除外

\*\*\*: 外れ値 ; 0.067, 1.880, 600 および未記入は除外



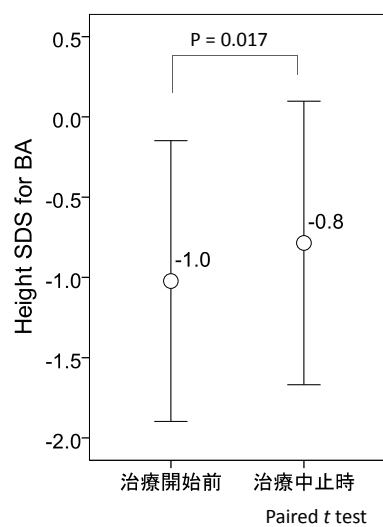
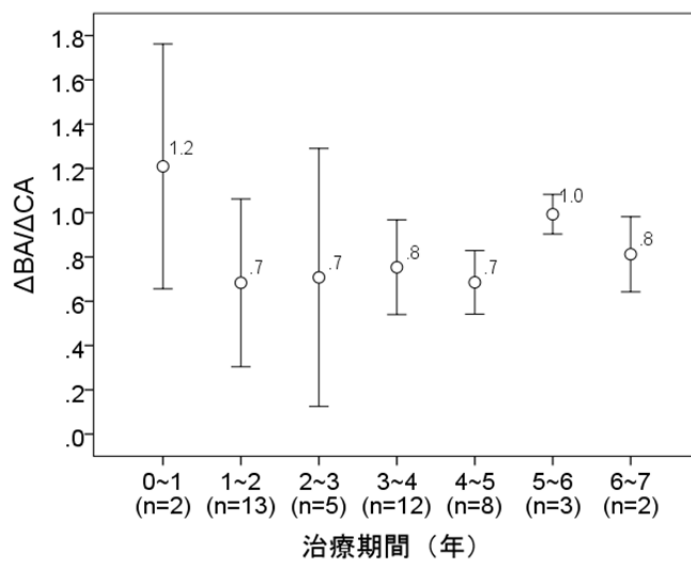


図 21 治療開始時と中止時の BA に対する身長 SDS (n=45)



中止時骨年齢の未記入は除外  
 暦年齢と骨年齢の測定日が半年以上異なる場合は、解析から除外

図 22 治療期間別、治療中止時の  $\Delta BA/\Delta CA$

表6 中枢性思春期早発症における成人身長到達例 (n=6) の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ )	治療 期間 (年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
平均 $\pm$ SD	6.9 $\pm$ 1.0	8.9 $\pm$ 0.8	+1.3 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.4	1*	46 $\pm$ 16**	4.1 $\pm$ 1.7
中央値	6.9	9.3	+1.3	3	1	40	4.0
(範囲)	(5.3-8.3)	(7.8-9.8)	(-0.8-+1.7)	(3-4)	(1)	(30-72)	(1.4-6.5)

\*n=3, \*\*n=5

表7 中枢性思春期早発症における成人身長未到達例 (n=11) の背景

	治療開始前					リュープリン 最大投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ )	治療 期間 (年)
	暦年齢 (歳)	骨年齢 (歳)	身長 SDS	Breast stage	Pubic hair stage		
平均 $\pm$ SD	7.4 $\pm$ 1.4	9.3 $\pm$ 2.2	+0.7 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.8	49 $\pm$ 15*	3.5 $\pm$ 1.5
中央値	7.3	9.4	+0.8	3	1	45	3.3
(範囲)	(5.3-9.3)	(5.8-12.4)	(-0.7-+1.7)	(2-4)	(1-3)	(30-70)	(1.4-6.2)

\*n=5

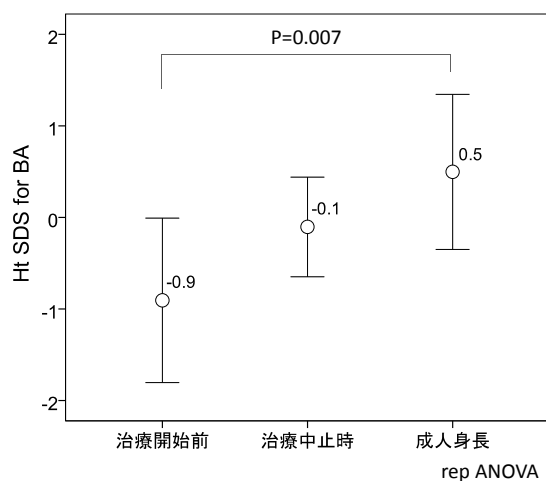


図23 成人身長到達例のBAに対する身長 SDS (n=6)

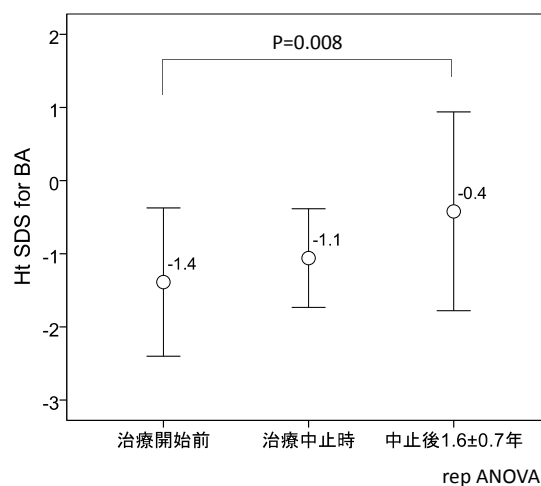


図24 成人身長未到達例のBAに対する身長 SDS (n=11)