

1 先天性甲状腺機能低下症マスキリーニングガイドライン(2021年改訂版)

2 日本小児内分泌学会マスキリーニング委員会

3 日本マスキリーニング学会

4 2021年4月21日

5

6 【ガイドライン作成の目的】

7 日本では、先天性甲状腺機能低下症のマスキリーニングが1979年から施行
8 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
9 生約5,000~8,000人に対して1人の割合であったが、近年その頻度が増加して
10 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
11 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
12 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キリーニング
13 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。
14 1998年に日本小児内分泌学会マスキリーニング委員会により「先天性甲状腺
15 機能低下症マスキリーニングのガイドライン(1998年版)」が作成された。
16 その後2014年にガイドラインの改訂が行われた。今回、新たな知見をもとに
17 2014年度版の軽微な改訂を行った。

18

19 【対象とする疾患・病態】

20 原発性先天性甲状腺機能低下症

21

22 【ガイドラインの利用者】

23 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

24 般、マススクリーニング事業に関わる検査担当者、患者

25

26 はじめに

27 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
28 る。先天性甲状腺機能低下症(Congenital hypothyroidism, 以下 CH)は甲状腺ホル
29 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
30 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中で早期発見、早
31 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
32 (newborn screening, 以下 NBS) が行われ、その効果が認められることは周知の
33 事実である (1, 2)。日本では CH の NBS が 1979 年から施行され、その効果を
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 ガイドライン(10)が出され、2010 年にはヨーロッパ小児内分泌学会においても
40 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
41 が行われ、ガイドラインが 2014 年に公開されている (12)。日本でも新しい知

42 見、諸外国の知見を踏まえ、先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガ
43 イドライン(2014年改訂版)を公開している(13)。

44 今回、その後公表された知見やヨーロッパ小児内分泌学会などからのガイドラ
45 イン改訂(14)を踏まえ、先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドラ
46 イン(2021年改訂版)を作成した。今回のガイドラインでも、原発性CHについ
47 ての診断・治療のガイドラインの改訂を行ったが、中枢性CHについてはコラ
48 ムとしてまとめた。

49 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
50 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
51 はその根拠となる研究の水準を示した。

52 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
53 が、十分な論文化された所見が存在しない場合や適当と思われる場合エキスパ
54 ートオピニオンを記載した。

55 グレードレベル

56 1. 強い推奨「ほとんどの患者に利益を生み出す」

- 57 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
58 る。当然患者の状況によって最良の選択を行う」
- 59 エビデンスレベル
- 60 ●○○ 低 コントロールを伴わない症例集積、
- 61 ●●○ 中コントロールを伴わないコホート研究
- 62 ●●● 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
- 63 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。
- 64

65 1. 先天性甲状腺機能低下症の定義

66 【推奨】

67 1-1. 原発性先天性甲状腺機能低下症(CH)とは、胎生期または周産期に生じた甲
68 状腺の形態または機能異常による先天的な甲状腺ホルモン分泌不全の総称であ
69 る。1(コンセンサス)

70 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。
71 (コンセンサス)

72 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、
73 甲状腺機能低下状態の場合、治療が最優先される。1(●●●)

74 1-4. CHの中にはサブクリニカルCHが存在する。しかしサブクリニカルCHを
75 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
76 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
77 である。2(●○○)

78

79 【解説】

80 1. 原発性先天性甲状腺機能低下症 (CH)について

81 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
82 よ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
83 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
84 ルモンの不足は不可逆的な知能障害をもたらす。また、甲状腺ホルモンは直接
85 骨成熟に関与する他に、成長ホルモン分泌を刺激し成長ホルモンによる insulin-
86 like growth factor 1 (IGF-1)産生を促進するため、甲状腺ホルモンの作用不全は二
87 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
88 の早期骨粗鬆症をもたらす。

89 一方、末梢での甲状腺ホルモンの作用不全により甲状腺機能低下を示す病態の
90 成因が明らかになっている。甲状腺ホルモン受容体異常(甲状腺ホルモン不応症
91 (Resistance to thyroid hormone; RTH、甲状腺ホルモン受容体 α 、 β の異常))、脳内
92 への甲状腺ホルモンのトランスポーターの異常(Monocarboxylate transporter 8;
93 MCT8 異常症)、甲状腺ホルモン活性化異常(Selenocysteine insertion sequence-
94 binding protein 2; SBP2 異常症)がこれにあたる。

95 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
96 を示す状態も存在する。CHは、永続的な治療が必要な永続性CHと、一過性

97 CH、サブクリニカル CH に分類される(一過性 CH、サブクリニカル CH の定義
98 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
99 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関
100 与する遺伝子異常が存在することが明らかになった (13–20)。

101 2. 一過性 CH について

102 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
103 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 NBS 陽性児の 5
104 ~10%、あるいは 50,000 出生に 1 人とされているが (1)、イスラエルからの報
105 告では 2002 年から 2012 年まで、2 歳以下で診断され治療開始となった CH の
106 うち、41%が異所性／無形成、59%が正所性(47%が永続性、12%が一過性)で
107 あったと報告されている(21)。フランスからの報告では 2002 年から 2012 年ま
108 でに NBS 陽性であった甲状腺形成異常がない児の 54%が一過性であったと報
109 告されている(22)。

110 以下に一過性 CH をきたしうる原因を記載した。

111 ① ヨウ素欠乏

112 日本ではヨウ素欠乏は稀である。ヨーロッパでは母体のヨウ素欠乏により、特
113 に早産児に多く一過性 CH が認められると報告されている。

114 ② バセドウ病母体の服用した抗甲状腺剤の影響

115 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
116 状態は出生後数日から約 2 週後まで続く。またバセドウ病母体から出生した新
117 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
118 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-下垂体-甲状腺系が
119 一時的に抑制されるためと考えられている(23)。

120 ③ 母体からの阻害型抗体の移行

121 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
122 thyroid stimulation blocking antibody; TSBAb)の移行によって発症する (9, 16, 24,
123 25)。阻害型抗体の作用は出生後 3~6 か月続く。原田らは、1981 年から 1994
124 年の 13 年間の北海道における約 57 万人の NBS で、母体の TSBAb の移行によ
125 る一過性 CH は 1 例であると報告している(16)。新潟県の 2002 年 4 月から 2010
126 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
127 頻度は 1/40,000 人と報告している(25)。

128 ④ 低出生体重児

129 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, 26–28)。 (低出
130 生体重児については別項も参照)

131 ⑤ ヨウ素過剰

132 世界で有数のヨウ素消費地域であるわが国で、ヨウ素欠乏を呈することは極め
133 て稀である。わが国では、ヨウ素過剰による一過性 CH を呈することは少なく
134 なく、多くの報告がある(6, 29, 30)。在胎 36 週以前の胎児は、大量のヨウ素に
135 暴露された状況での甲状腺ホルモン合成抑制(Wolff-Chaikoff 効果)からのエスケ
136 ープが十分に成熟せず、また、腎からのヨウ素排泄率も低いため、胎児はヨウ
137 素過剰の影響を受けやすいと考えられている。ヨウ素過剰を起こしうるものと
138 して、ヨウ素剤による消毒、子宮卵管造影の時に使用する油性ヨウ素含有造影
139 剤、バセドウ病母体の服用したヨウ化カリウム、ヨウ素を多く含む食品、調味
140 料、含嗽薬が挙げられる。

141 バセドウ病母体の服用したヨウ化カリウム(50 mg 程度)による胎児の甲状腺機
142 能抑制作用は抗甲状腺薬より弱いと報告された(31)。2019 年改訂の「バセドウ
143 病治療ガイドライン 2019」では、妊娠初期の薬物療法としてヨウ化カリウムの

144 使用が推奨され、近年わが国では妊婦のバセドウ病の治療に用いられる機会が
145 増えている(32,33)。

146 油性ヨウ素含有造影剤を用いた子宮卵管造影では検査後6か月以上ヨウ素過剰
147 状態が続くとされているが、卵管造影を受けた妊婦全てから一過性CHを発症
148 することはなく、むしろ発症頻度は低い(34, 35)。ヨウ素過剰により一過性CH
149 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。

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

152 DUOX2は甲状腺内において無機ヨウ素を有機化する際に必要な過酸化水素を
153 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
154 ある。DUOX2遺伝子の両側アリの機能喪失変異によって(18, 19)、DUOXA2
155 の両側アリ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
156 (36)。

157 以上一過性CHの成因について概説した。重要なことは、永続性の場合と同様
158 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

159 甲状腺ホルモン補充治療を行う必要があるということである。実際に、ヨウ素欠
160 乏地域での一過性 CH の IQ が低かったとする報告もある(37, 38)。
161 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
162 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
163 過観察がなされることが望ましい。

164 3. サブクリニカル CH について

165 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
166 hypothyroidism)とも呼ばれることがある。TSH を指標に NBS を実施することで
167 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、
168 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,
169 39)。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
170 されているため、今回のガイドラインでもサブクリニカル CH と呼称した。ま
171 た新生児期においてサブクリニカル CH と診断することは困難である。乳児期
172 以降に甲状腺機能低下が顕在化することもある。従って、甲状腺機能低下症の
173 有無については、特に新生児期から生後 3 か月程度は非常に慎重に経過を追跡
174 する必要がある。

175 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)
176 や、TPO 遺伝子および TSHR 遺伝子の変異が少なからず含まれるとされる
177 (17)。また TSH 軽度高値であった症例が、後に永続性 CH と診断されることが
178 知られている(40-42)。しかしどの程度の TSH 高値から異常と考えるかについ
179 ては、世界的に明確な基準がなく、臨床医の裁量に委ねられているのが現状で
180 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
181 に、生後 6 か月(新生児期を除く)で $TSH \geq 10$ mIU/L、生後 12 か月では $TSH \geq 5$
182 mIU/L を異常と考え治療を行うというものがある(43, 44)。但し、このような治
183 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
184 が現在のところ存在しないため、治療は慎重を期すべきという意見もある
185 (45)。
186 西山らは、ヨウ素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
187 観察中 TSH 再上昇をきたし、サブクリニカル CH と再診断される症例が多い
188 ことを報告している(46)。わが国でのサブクリニカル CH では、このような食
189 事性ヨウ素の影響も関連している可能性もある。

190 従って現状でわが国でのエキスパートのアンケート調査に基づき、生後6か月
191 未満で TSH ≥ 10 mIU/L、生後12か月以降では TSH ≥ 5 mIU/L を異常と考え、
192 サブクリニカル CH と定義した。なお、アンケート調査では、生後6-12か月の
193 項目がなかったため、定義には含まれていない。サブクリニカル CH で治療を
194 行わ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
195 療を行う場合には、幼児期に治療を一旦中止して再評価や病型診断を行うこと
196 を推奨する。

197 4. 乳児一過性高 TSH 血症について

198 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
199 定したもの、NBS 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
200 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
201 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
202 状腺剤投与、母体から移行した TSBAb、子宮卵管造影を含む母体や胎児、新生
203 児へのヨウ素過剰暴露など)がない、④甲状腺超音波検査または甲状腺シンチ
204 グラフィー検査での摂取率に異常がない、⑤TSH 測定系に干渉する物質の存在
205 が否定される、上記の全てを満たすものと定義される (6)。1980年に厚生省心

206 身障害研究班で病名を定義する際、乳児の甲状腺ホルモン値が正常範囲内で
207 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
208 のか鑑別できないため、命名された経緯がある(47)。サブクリニカル CH との
209 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
210 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
211 認め機能低下になることがあるので、慎重に経過を観察する必要がある(6)。
212

213 2. 新生児マススクリーニング(NBS)

214 2-1. NBS の有用性

215 【推奨】

216 2-1-1. CH のマススクリーニングは NBS プログラムの一環として実施すること

217 を推奨する。1(コンセンサス)

218 2-1-2. NBS 陽性となった新生児が迅速かつ適切な診療を受けられるように、実

219 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、

220 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)

221

222 【解説】

223 NBS 開始以前、CH はチェックリスト 12 項目(遷延性黄疸、便秘、臍

224 ヘルニア、体重増加不良、皮膚乾燥、不活発、巨舌、嘔声、四肢冷感、浮腫、

225 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

226 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

227 ば見逃されていた。従って多くの症例は典型的な症状を示してから、すなわち

228 CH の症状を認め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

229 た(48, 49)。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

230 CH497名を対象にアンケート調査を実施した(49)。治療開始年齢は1か月以内
231 が6.8%、3か月以内が19.8%であった。治療後にもかかわらず、IQ75未満の
232 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、3分
233 の2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
234 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
235 時年齢が3か月未満の患児のそれは59.3%と有意に高かった。身体成長発育予
236 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
237 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
238 占めていた。これらの成績からNBSによる早期診断・早期治療の重要性が指
239 摘されていた。

240 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
241 (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
242 測定によるCHのNBSを一部の地域で開始した(48)。1979年からは行政事業と
243 してCHは先行したフェニルケトン尿症などのNBSプログラムに追加され、公
244 費負担で実施されるようになった(4, 48)。1980年代後半には高感度なenzyme-
245 linked immunosorbent assay (ELISA法)が開発され、広くNBSに利用されている

246 (50)。現在、出生児のほぼ 100%が NBS を受検し、NBS 開始以降、CH の知能
247 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
248 られなくなってきた (3, 5, 51-53)。

249 最近では NBS で発見される CH の頻度が増加しているという報告があ
250 る(54-56)。その要因はいくつか指摘されているが、カットオフ値の引き下げ、
251 人種構成の変化、早産低出生体重児の増加がある。わが国では全国的に CH の
252 頻度を調査した近年のデータは存在しない。NBS 開始前の CH の頻度は約
253 1/4,000-5,000 人とされているが(3, 48)、1991-2000 年の北海道、札幌、宮城、
254 千葉、広島、長崎、鹿児島合計のデータでは、永続性 CH は 1/2,631 人、一
255 過性は 1/2,183 人であった(57)。諸外国の報告では、低形成や異所性 CH の頻度
256 は、以前と比較して、増加していないとされている(54-56)。一方甲状腺が正所
257 性に存在し、形態にも異常がない、正所性 CH の頻度が増加している(54-56)。
258 アイルランドにおける 38 年間の NBS で、TSH のカットオフ値を一度も変更し
259 ていないため、カットオフ値の違いによる CH の頻度の変化が除外でき、その
260 結果は注目に値する(58)。同報告では、CH の頻度は、1979-1991 年で 1/3,703
261 人、1992-2004 年で 1/2,439 人、2005-2016 年で 1/1,538 人と増加し、正所性の

262 CH 全体への占める割合が、2005–2016 年で 47%であった。低出生体重児の増
263 加が一つの要因と推定されるが、わが国における CH の頻度の増加について調
264 査する必要がある。

265

266 2-2 NBS の実際

267 【推奨】

268 2-2-1. CH の NBS は TSH 測定により行う。検体は日齢 4 から 6 に足蹠外縁部か
269 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
270 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
271 検体で TSH 値が陽性基準(15~30 mIU/L)を上回った新生児は即精密検査と判定
272 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
273 する。(注 1-1) 1(●●●)

274 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
275 し、2 回目採血検体の TSH 値が各 NBS 検査施設のカットオフ値以上の場合は
276 精密検査対象者とすることを推奨する。(注 1-2)1(●●○)

277 (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
278 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

279 きである。少なくとも直ちに治療を必要とする症例が2回目採血の対象となり
280 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
281 ことが重要である。

282 (注1-2) : 2回目採血(再採血)を日齢14までに行ってNBSの最終判定を行
283 う。

284 追記：NBSにおける注意事項

285 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
286 遅れる場合があるが、CHのNBSは哺乳の影響を受けないので、可能な限り規
287 定の日齢4-6での採血を行うことを周知徹底する。

288 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
289 常値の報告、NBS陽性者の2回目採血および精査医療機関への受診通知、医療
290 機関での受付などのシステムが円滑で速やかに行われているかを定期的に検証
291 して改善に努めることが要求される。

292 ③周産期に使用されるヨウ素含有消毒剤が偽陽性率を高めることがわかってい
293 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

294 る。消毒剤の優劣に問題がなければ NBS の立場からは、ヨウ素含有消毒剤を
295 控えることが望ましい。

296 2-2-3

297 NBS で発見されない CH が存在する。1 (●○○)

298

299 【解説】

300 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
301 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)。アメリカで
302 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, 59)。1998 年版
303 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
304 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 (59-
305 63)。

306 NBS の TSH のカットオフ値を引き下げた報告はいくつか存在する。カットオ
307 フ値の引き下げによるメリットとして、治療が必要な永続性 CH をより多く発
308 見できることにある(54-56)。NBS の TSH 値カットオフ未満であった場合でも
309 形態異常やホルモン合成障害による永続性 CH が NBS 以降に診断されることは
310 知られている(1, 4-6, 54, 64)。しかしデメリットとしては、NBS での再採血率の

311 増加、それに伴う NBS コストの増加、再採血率増加による保護者の疾患への
312 不安感が増大することが挙げられる (56)。引き続き、わが国での適切な TSH
313 カットオフ値の検討が必要である。

314 CH の NBS の注意点として、TSH 値がカットオフ値未満のため、NBS
315 で発見されない CH が存在することが挙げられる。猪股らの 1999 年までの全国
316 調査において、NBS で発見されなかった CH は、35 例が報告されており、この
317 ような症例の頻度は 75 万人に 1 人程度であった(65)。その原因は TSH 遅発上
318 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
319 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同胞
320 を新たに CH と診断したことを報告している(66)。従って CH の同胞が NBS で
321 正常であっても、特に初回 NBS で TSH 高値を認めたが、再採血で TSH が低下
322 し正常化した場合には、甲状腺機能の再検について検討する。

323

324 2-3. 早産児・低出生体重児の取り扱い

325 【推奨】

326 2-3-1. 早産児・低出生体重児(出生体重 2,000 g 未満)については日齢 4~6 の 1 回
327 目 NBS が正常であっても、2 回目 NBS を①生後 1 か月、または②体重が

- 328 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
- 329 ことを推奨する。1(●●●)
- 330 2-3-1. 2 回目 NBS で TSH が遅発性に上昇した例は、精密検査対象とすることを
- 331 推奨する。1(●●●)
- 332 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ンナ
- 333 トリウム(L-T4)により治療を行うことは勧められない。2(●○○)
- 334
- 335 【解説】
- 336 視床下部-下垂体-甲状腺系のフィードバック機構は在胎週数に従って成熟し、
- 337 正期産児では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
- 338 の機構が成熟していない(67)。またドーパミン投与、大量のステロイド投与、
- 339 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
- 340 る (68)。このため初回の濾紙血中の TSH 値がカットオフ値以下であったにも
- 341 かかわらず、後に CH と診断される TSH 遅発上昇型 CH は早産児・低出生体重
- 342 児に多く認められる (40, 69, 70)。

343 従って出生体重 2,000 g 未満の新生児については 2 回目 NBS を①生後 1 か
344 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
345 ずれか早い時期に行うこと推奨される(71)。

346 上瀧らのアンケート調査の結果では NBS で 2 回目採血を受けた 391
347 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
348 (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、
349 超低出生体重児で 1:58、低出生体重児では 1:95 で、3 例が甲状腺ホルモン製剤
350 による治療を受けていた(73)。東京都からの報告(74)では、低出生体重児の 2 回
351 目採血(TSH カットオフ値 5mIU/L 未満に設定)で 1 回目採血(要精査率 0.53%)
352 と同程度の要精査(要精査率 0.68%)の児が検出されるとしている。特に極低出
353 生体重児では 1 回目採血の要精査率は 1.12%であるが、2 回目採血の要精査率
354 は 2.19%と上昇した。2 回目採血での要精査例が必ずしも、治療を要する CH
355 でない可能性はあるが、2 回目採血において NBS 結果が陽性の場合には、実施
356 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
357 検査を行うことが推奨される。

358 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
359 る。在胎 30 週未満の低出生体重児では、50%以上が低 T4 血症を呈するとされ
360 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
361 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
362 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
363 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
364 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
365 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
366 た Yagasaki ら(79)、Kawai ら(80)は未熟児に L-T4 投与したことにより、晚期循
367 環不全を顕在化させたと報告している。従って低出生体重児における低 T4 血
368 症については、積極的に L-T4 治療を行わないこととした。
369

370 3. 精査対象者における CH の診断と重症度判定

371 【推奨】

372 3-1. CH の診断は NBS の結果、臨床症状、画像所見、精査時の甲状腺機能検査

373 などから総合的に診断する。1. (コンセンサス)。

374 3-2. CH の重症度の判定

375 1) 臨床的評価(以下のチェックリストを活用し、2 項目以上満たす場合を重症
376 とする。)

377 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、

378 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

379 状腺腫

380 2) 血清 FT4 値

381 FT4 による重症度を以下のように設定した。

382 最重症 0.4 ng/dL 未満、重症 0.4 ng/dL から 0.8 ng/dL 未満、中等症 0.8 ng/dL

383 から 1.2 ng/dL 未満(エキスパートオピニオン、測定キットにより基準値が

384 異なる、ここに記載した値はおよその目安である。)

385 3) 血清サイログロブリン(Tg)値

386 低値(<10 ng/mL)の場合には甲状腺無形成、Tg 欠損症を疑い、重症の指標
387 となる。

388 4) 甲状腺超音波検査

389 5) 単純 X 線写真による大腿骨遠位端骨核

390 これら 1)から 5)の項目より総合的に判断する。1(●●●)

391

392 【解説】

393 1. 診断について

394 1) 精密検査機関(医療機関)初診時の診療のポイント

395 ・ 家族歴の聴取：甲状腺疾患の有無を確認する。

396 ・ 母親の状況の聴取：① 母親が甲状腺疾患に罹患している、また既往を有し

397 ている場合は、診断名、および治療について詳細(甲状腺手術歴、¹³¹I 内用療

398 法の既往、内服薬)を確認する。② 甲状腺疾患以外の疾患罹患についても確

399 認し、治療について確認する。アミオダロンやリチウム製剤など経胎盤的、

400 経母乳的に児の甲状腺機能に影響を与える薬剤の投与についての確認が重

401 要である。③ 生殖補助医療等で油性のヨウ素製剤を用いて子宮卵管造影検

402 査を受けると、その影響が最大で 6 か月程度残存し、児の甲状腺機能にも影

403 響を与えることがあるため確認を要する。④ 妊娠中のヨウ素含有食品の過
404 剰摂取やヨウ素含有消毒薬の定期使用について聴取する。⑤ 必要に応じて
405 母親の甲状腺機能、甲状腺自己抗体、尿中総ヨウ素測定、甲状腺超音波検査
406 などを考慮する。

407 ・ 児の現病歴の聴取：胎児造影の有無、出産時ヨウ素消毒剤大量暴露の有無を
408 確認する。また、栄養方法を確認し、経母乳的薬剤移行の可能性を検討する。

409 2) 双胎児の取り扱いについて

410 双胎児の場合、NBS で偽陰性となる場合があるので、2 回目のスクリーニン
411 グを行う。なお、双胎児の一方が CH 罹患児である場合、他方は NBS 陰性で
412 あっても、後に TSH が上昇し CH の診断に至る場合があるため、慎重にフォ
413 ローアップする必要がある(81-83)。

414 2. 重症度判定について

415 1) 臨床症状による重症度判定

416 重症度判定のための「臨床症状のチェックリスト」は以下の 12 項目である。

417 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
418 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

419 腫。「臨床症状のチェックリスト」を 2 項目以上認める場合は重症と判断す
420 る(6,7,84)。これらの症状の有無に留意して診察するが、初回精査時には認め
421 ないものも多く、臨床症状による重症度判定にこだわらず、TSH、FT4 値を
422 参考に速やかに治療を開始し、上記症状が出現しないように留意すべきであ
423 る。

424 2) FT4 値による重症度判定

425 最近のヨーロッパ小児内分泌学会のガイドラインでは、FT4 による重症度分
426 類を重症 0.4ng/dL 未満、中等症 0.4 から 0.8 ng/dL 未満、軽症 0.8 から 1.2
427 ng/dL としており(14)、今回のガイドラインではこれを参考にした。しかし
428 FT4 値は測定キットにより異なり、標準化が行われていない。このため、上
429 述の重症度分類はあくまで参考値である。どのキットを用いて FT4 値を測定
430 したのかを把握することが必要である。また、ほとんどの施設で、新生児-乳
431 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
432 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。

433 3) 血清 Tg 値による重症度判定

434 血清 Tg 値は甲状腺無形成や Tg 合成異常症では低値となる(12,14)。甲状腺

435 ホルモン合成障害の一部やヨウ素過剰による甲状腺機能低下症において異
436 常高値となることがある(12,14)。異所性甲状腺の場合も、比較的高値になる。

437 4) 甲状腺超音波検査による重症度判定

438 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
439 (詳細については「7.甲状腺の画像診断」を参照されたい)(1,6,7,12-14)。

440 5) 単純 X 線写真の大腿骨遠位端骨核による重症度判定

441 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
442 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
443 する所見である(84-87)。在胎 38 週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出現の
444 遅れは重症と判断できるので、大腿骨遠位端骨核レントゲン写真の撮影を行
445 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
446 いくつかの報告がある(85-87)。

447

448 4. CH 治療開始基準

449 【推奨】

450 4-1. NBS で TSH 高値にて陽性となった児は、小児内分泌科医に相談すること

451 が望ましい。(エキスパートオピニオン)

452 4-2. 直ちに治療開始する基準

453 ①チェックリスト \geq 2点、または在胎38週以降の成熟児で大腿骨遠位端骨核出

454 現の遅れ、または超音波検査にて甲状腺が同定できない場合あるいは甲状腺腫

455 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(●●●)

456 ②①の所見がなくとも血清 TSH \geq 30 mIU/L または血清 TSH 15~30 mIU/L か

457 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

458 の FT4 の正常値は異なることに留意する。解説参照。)1(●○○)

459 ③原則として精査受診時の血清 TSH と血清 FT4 により治療開始の評価をす

460 る。但し甲状腺機能検査が十分に行ないような状況では濾紙血 TSH で評価す

461 る。2(●○○)

462 4-3. サブクリニカル CH の取り扱い

463 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
464 場合には、1-2 週間後に甲状腺機能の再評価を行い、生後 3-4 週を過ぎても、
465 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、
466 3 歳以降に甲状腺ホルモン製剤を中止し、甲状腺機能の再評価を行い、病型診
467 断を含めた正確な診断を行うことを考慮する。無治療の場合は、慎重に経過
468 を観察する。2 (●○○)

469

470 【解説】

471 1. NBS で TSH 高値にて要精査となった児は、小児内分泌科医に相談すること
472 が望ましい

473 2. 直ちに治療開始する基準

474 治療開始基準は「3. 精査対象者における CH の診断と重症度判定」の診察所
475 見と検査内容をもとに、チェックリスト ≥ 2 点、または在胎 38 週以降の成熟
476 児で大腿骨遠位端骨核出現の遅れ、または超音波検査にて甲状腺が同定でき
477 ない場合、甲状腺腫を認めた場合は、血清検査結果を待たずに、直ちに治療
478 を開始することを推奨する。現在は、精査機関のほとんど全てで即日に甲状
479 腺機能検査結果が得られると予想されるため、原則として精査機関受診時の

480 血清 TSH と血清 FT4 により治療開始について評価する。但し精査機関の長
481 期休暇や災害その他で甲状腺機能検査が十分に行われない場合などは濾紙
482 血 TSH により治療開始を評価する。新美らは、NBS 陽性者の精密検査初診
483 時に、身体所見と甲状腺機能を併せて検討している(84)。その結果では即精
484 密検査例では① 濾紙血 TSH 30 mIU/L 以上、②濾紙血 TSH が 30mIU/L 未
485 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
486 現未出現の例、再採血例では再採血の濾紙血 TSH 20 mIU/L 以上、再採血の
487 濾紙血 TSH が 15 mIU/L 以上 20 mIU/L 未満の症例では初回に比べ再採血の
488 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、
489 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
490 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
491 い場合でも、血清検査の結果で血清 TSH \geq 30 mIU/L または、血清 TSH 15-
492 30 mIU/L かつ FT4 1.2 ng/dL 未満の場合あるいは各精査機関で FT4 が正常児
493 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,
494 12)。

495 3. サブクリニカル CH の取り扱い

496 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
497 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
498 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
499 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
500 能検査を行いつつ、慎重に経過を観察することもある。この場合サブクリニ
501 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。
502 慎重に経過観察し、生後 6 か月未満で TSH \geq 10 mIU/L、生後 12 か月以降で
503 TSH \geq 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 か月
504 で TSH \geq 5 mIU/L の場合に治療を行うかについては世界的にも結論は得ら
505 れていない。従って無治療で経過観察する方法もある。エビデンスなどの情
506 報に深く注意する必要がある。治療を開始した場合には、甲状腺ホルモン過
507 剰状態にないことに留意し、もし甲状腺ホルモン過剰状態にあると判断する
508 場合には治療量の減量、または中止を考慮する。また治療を継続している場
509 合でも 3 歳以降一度治療を中止し、甲状腺機能の再評価、あるいは病型診断
510 を行うことを考慮する。
511

512 5. CH の治療とモニタリング方法

513 【推奨】

514 5-1. 治療は L-T4 を 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回服用、最重症例では 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で

515 開始することを推奨する。1(●●●)

516 5-2. サブクリニカル CH の場合には 3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の L-T4 の投与量で治療可能で

517 ある。(エキスパートオピニオン)

518 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

519 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

520 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

521 阻害するものとして、大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬、イオン交換樹脂、ニ

522 ューキノロン系抗菌薬があるので、これらを L-T4 と同時に摂取するのは避け

523 ることを推奨する。1(●○○)

524 5-4. 血清 TSH 値は年齢別の正常範囲を、血清 FT4 値は、年齢別の正常値の

525 50%以上から正常上限を目標とすることを推奨する。1(●●○)

526 5-5. TSH 値が年齢別の正常範囲内に保たれていれば、FT4 値が年齢別の正常範

527 囲の上限値を超えていても、必ずしも減量の必要性はない。1(●○○)

528 5-6. フォロー間隔は、初期投与開始後1週間後、2週間後、4週間後、その後1
529 歳までは1か月毎、それ以降成人期までは3-4か月毎でフォローすることを推
530 奨する。1(●○○)

531

532 【解説】

533 治療は、レボチロキシナトリウム(L-T4、チラーヂン S®など)で10-15 µg/kg/
534 日から開始、最重症例では15 µg/kg/日で治療を開始する(6, 10, 12-14, 88)。しか
535 しサブクリニカルCHの場合には、3-5µg/kg/日で治療することが可能である。
536 サブクリニカルCHの場合に10 µg/kg/日で投与することにより、甲状腺機能亢
537 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)。
538 欧州小児内分泌学会などから発表された最新の2020年コンセンサスガイドラ
539 インでは、FT4値<0.4 ng/dLの重症例ではL-T4 10-15 µg/kg/日、FT4値>0.8
540 ng/dL以上の中等症では10 µg/kg/日、FT4値が正常範囲内の場合では、5-10
541 µg/kg/日が推奨されている(14)。

542 いずれの量においても、甲状腺機能検査、臨床症状に留意し、過少および過剰

543 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

544 異常症や正所性の場合には 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で投与した場合に過剰投与に陥ることが
545 あるため、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与で十分とされている(エキスパートオピニオン)。
546 重症例の 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与によって、多くの場合には FT4, T4 は 3 日以内
547 に、TSH は 2–4 週で正常化する(53, 88)。早期の甲状腺ホルモンの正常化はその
548 後の知能予後に非常に重要である(5, 51–53, 88–90)。
549 初期の L-T4 投与量を <8.8、8.8–10、>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で分けたメタアナリシスで
550 は、L-T4 >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で最も IQ が高く、早期の高用量の L-T4 治療は必要だと
551 報告されている(91)。
552 一方、高用量で L-T4 治療を開始した場合、具体的には 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上では、
553 L-T4 量を減量する割合が有意に多くなるという報告(92)がある。以上より、従
554 来のガイドライン通り、適切な精神運動発達には L-T4 高用量(10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)で
555 治療開始することは重要だが、その後のモニタリングには特に注意が必要と考
556 えられる。
557 モニタリングについては、血清 TSH 値の目標は年齢別の正常範囲を目標とする
558 ことを推奨する。血清 FT4 または T4 値は、年齢別の正常値の 50%以上から正
559 常上限を目標とすることを推奨する。

560 原発性 CH のモニタリングにおいて、TSH 値と FT4 値どちらを最も重要視すべ
561 きか、明確なデータはない。重症 CH の LT4 治療において、TSH 値を年齢別の
562 正常範囲を目標にすると、FT3 は正常だが FT4 が年齢別の正常範囲を超えるこ
563 とがある。2 歳までに L-T4 過剰投与による FT4 高値を認めた場合、11 歳時の
564 IQ が有意に低下しているという報告(93)や、生後 1-3 か月の間に FT4 高値を認
565 めた場合、注意欠如・多動症が増加するなどの報告(94)もあり、特に 2 歳まで
566 の FT4 高値の影響については留意すべきである。

567 一方、L-T4 高用量(13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)で治療を行った 76 名の CH と 40 名の同胞を
568 対象に IQ などを比較検討した結果、2 歳までの FT4 値が半数以上高値であっ
569 たにも関わらず、15 歳以上における IQ は同胞と差がなく、また FT4 高値の頻
570 度あるいは期間と IQ にも相関がなかったとする報告がある(91)。従って、TSH
571 値が年齢別の正常範囲内に保たれていれば、FT4 値が年齢別の正常範囲の上限
572 値を超えていても、必ずしも減量の必要性はないことを推奨する。但し、TSH
573 が抑制されている場合や頻脈や多汗など甲状腺中毒症状があると判断された場
574 合には、適切に減量を行うことを推奨する。

575 治療開始後の適正維持量は、投与量を変更しない場合には年齢が進む
576 と、体重あたりでは漸減することになる。病型別に L-T4 投与量を検討した報
577 告では、就学前は 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、就学後は 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で正常甲状腺機能を保っ
578 ていた。また正所性の CH では、異所性や無形成の CH に比して L-T4 量は少な
579 かったと報告されている(95)。

580 モニタリングの間隔であるが、わが国では投与開始後 1 週間後、2 週
581 間後、4 週間後に、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
582 か月毎、1 歳以降~思春期ごろまでは 3-4 か月毎でフォローする(6, 13)。生後半
583 年から 1 歳までに 1 か月に 1 回モニタリングをしたところ、35%の患者で血清
584 TSH 値、FT4 値が CH 治療の目標範囲に到達できなかつたため、1 歳まではよ
585 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(96)や重度の CH
586 では 1 歳までに L-T4 量の調節を頻繁にすべきだが、個別化することは難しい
587 との報告(97)がある。また L-T4 投与量を変更した場合には 1 か月後、甲状腺ホ
588 ルモン検査値の異常がある場合や服薬アドヒアランス不良が疑われる場合にも
589 1 か月毎のように間隔を狭めた経過観察が望まれる(6, 10, 12,13)。日本では成人

590 期では6か月から1年毎に経過観察が行われていることが多く、この間隔での
591 受診が妥当と思われる(98)。

592 日本ではL-T4は散剤(チラーヂンS®散)が利用できる。しかし錠剤の
593 み利用可能な場合には、錠剤をそのまま服用できる年齢になるまでは、粉碎し
594 て投与することが可能である。L-T4の錠剤にはチラーヂンS®(あすか製薬)は
595 12.5 µg、25 µg、50 µg、75 µg、100 µgと5規格あり、微調節が可能である。但
596 し、12.5 µgと75 µg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
597 ボチロキシンNa®(サンド株式会社)も25 µgと50 µgの2規格があり、使用で
598 きる。

599 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
600 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、
601 大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬、イオン交換樹脂、ニューキノロン系抗菌薬
602 がある(10, 99)。アメリカの小児内分泌学会薬事員会は新生児期から乳児期には
603 空腹時の投与は難しい場合、薬剤内服のアドヒアランスを上げるためにも哺乳
604 後の服用でも支障はないとしている(100)。服用時間が一定であれば、甲状腺ホ
605 ルモン検査によって、投与量を調節できるとしている(100)。またそれ以降の年

606 齢においても、空腹時の服用の規定がアドヒアランス不良につながるという研
607 究はないが、患者の負担になる可能性があるので、食後であっても、一定の時
608 間に服用することを推奨している(100)。成人の臨床研究では眠前投与が有効で
609 あるという報告も存在するが(101)、小児ではそのような臨床研究はない。小児
610 期に L-T4 の投与を 2 日に 1 回(2 倍量)の投与と連日投与に分け、甲状腺機能の
611 検討したところ、両者に差がないとの報告もある(102)。ヨーロッパ小児内分泌
612 学会のコンセンサスガイドラインでも一定の時間に服用することが推奨されて
613 いる(12, 14)。従って今回のガイドラインでも L-T4 の服用は新生児、乳幼児で
614 は必ずしも空腹時にこだわる必要はなく、その後の年長児、成人においても患
615 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服用するこ
616 とを推奨した。
617

618 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

619 【推奨】

620 6-1. CH の患者の診療においては、先天性心疾患や精神運動発達遅延を合併す
621 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。グレード 1(●●○)

622

623 【解説】

624 CH 患者では先天性の奇形、特に先天性心疾患、その中でも心房中隔
625 欠損の合併や他の精神運動発達の遅れを示す疾患の合併率が高いことが報告さ
626 れている(103, 104)。日本からの報告でも、原発性 CH の 14.6%に先天性心疾
627 患、神経系、筋肉系の先天奇形を伴っていた(105)。さらにこの研究では女兒に
628 先天性心疾患、神経系、筋肉系の奇形を伴うことが多く、男児には、消化器
629 系、泌尿器系の先天奇形が有意に多いことが報告されている。従って、原発性
630 CH の場合にはこのような先天奇形に伴う症状、徴候の有無を確認する。

631 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

632 ば経験される(106, 107)。この高 TSH 血症は、NBS で必ずしも同定できない。

633 ダウン症候群の甲状腺関連ホルモン値で特徴的なのは、FT4 値と乖離した TSH

634 値の高さである。甲状腺ホルモン分泌を促す TSH は視床下部-下垂体-甲状腺

635 軸の制御を受けているが、ダウン症候群ではその調整がうまく行われていない

636 可能性が示唆されている(108)。ダウン症候群に合併した多くのサブクリニカル

637 CH は自然寛解するが、一部顕性化するものもある。従って、ダウン症候群で

638 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

639 (109)。ダウン症候群における CH の有病率は一般集団の有病率よりも 28-40 倍

640 高いと推定されている(110, 111)。また CH 症例の多くが甲状腺低形成によるも

641 のであり、異所性や片葉形成不全、甲状腺腫大性の症例は少ない(110, 111)。

642 ペンドレッド症候群、偽性副甲状腺機能低下症の一部が新生児期に軽

643 度または中等度の TSH 上昇を示すことがあり、NBS によって発見される可能

644 性がある(112, 113)。また、アラジール症候群、ウィリアムズ症候群、22q11.2

645 欠失症候群、プラダー・ウィリ症候群(中枢性甲状腺機能低下症の方が多い)、

646 ヤング・シンプソン症候群でも原発性 CH がみられる場合がある(114-117)。

647 甲状腺以外の合併症を伴う遺伝子異常については、(10-CH の遺伝カウンセリング

648 グ、遺伝子診断について)の項も参照。

649 *注釈：奇形という用語は不適切であり、現在、日本医学会において置き換え
650 が検討されている。「先天性心奇形」は「先天性心疾患」と置き換えることが
651 小児循環器学会からは提唱されており、今回の改訂版から変更している。
652

653 7. 甲状腺の画像診断について

654 【推奨】

655 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。【推奨度

656 1●●●】

657 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。

658 【推奨度 1●●●】

659 7-3. 甲状腺シンチグラフィ検査は実施可能な施設に限られるため、治療が優

660 先される新生児期には必須ではない。病型診断時点では L-T4 を休業し、甲状

661 腺シンチグラフィ検査を行うことを推奨する。【推奨度 2●○○】

662

663 【解説】

664 CH の原因の検索を目的とした画像検査として、甲状腺超音波検査、

665 甲状腺シンチグラフィ検査は有用である。新生児期に施行する検査として超音波

666 検査が有用である。甲状腺は表在臓器であるため、周波数は 10 MHz 以上の高

667 周波の探触子を用いることが望ましい。これにより、形成異常と合成障害を鑑

668 別できることがある。初回精密検査時に可能な限り行う (1, 6, 10, 12–14, 118)。

669 しかし超音波検査を直ちに行えない施設もある。このような場合、画像検査の

670 実施のために治療を遅らせるべきではない(6)。NBS 結果、臨床症状、精査時の
671 内分泌検査などにより速やかに治療の開始を判断する(6, 13)。

672 超音波検査は Ohnishi らの検討では正所性に存在するか、欠損してい
673 るかについては信頼性が高いと報告している(118)。23 名の正所性に甲状腺が
674 確認できなかった症例について、甲状腺シンチグラフィーで診断を確認し、無
675 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
676 は正常であった。さらにカラードプラ検査により、90%の異所性が診断できる
677 と報告している(119)。しかし超音波検査による異所性の診断については、文献
678 によって、その特異度は異なり、0–21%である(120–122)。超音波検査では、異
679 所性の診断が難しいこともありえる。濾胞傍細胞となる後鰓体の残余物が、低
680 形成で高輝度の組織や嚢胞として描出され、正所性甲状腺と誤認されることも
681 あるためである (123–125)。また、超音波検査では甲状腺小葉の全横径(Th)と
682 気管の幅(Tr)の比(Th/Tr 比または Yasumoto 比)が 1.7 以下である場合は形成異常
683 が疑われる(126–128)。

684 甲状腺シンチグラフィー検査は、形成異常(異所性、低形成、無形成)
685 の確定診断のために信頼性が高い検査であり、^{99m}Tc と ¹²³I が用いられる(129–

686 131)。¹²³I は検査前 1-2 週間のヨウ素制限が必要であるが、形成異常、ヨウ素
687 取り込み障害、有機化障害を評価できる。^{99m}Tc は、検査前のヨウ素制限は不
688 要であるが、形成異常の評価のみ可能である(128)。ホルモン合成障害では甲状
689 腺シンチグラフィー検査により、アイソトープの取り込みは正常あるいは亢進
690 し、甲状腺が腫大している。このような場合にはパークロイト放出試験によ
691 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ーとパ
692 ークロイト放出試験により診断可能である。但し、甲状腺ホルモン合成障害
693 の一つであるヨウ素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
694 腺シンチグラフィー検査で甲状腺に集積が認められない場合には、無形成であ
695 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
696 TSHβ 遺伝子異常、TSH 受容体不活性化変異、ヨウ素シンポーター異常によっ
697 ても起こることがあるためである(131, 132)。甲状腺シンチグラフィー検査の
698 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
699 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
700 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
701 生児期の CH の診断にシンチグラフィー検査は行われていない。1998 年のわが

702 国での先天性甲状腺機能低下症の NBS のガイドラインでは、3 歳以降に病型診
703 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
704 襲した。
705

706 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
707 ついて

708 【推奨】

709 8-1. L-T4 を中止しての甲状腺機能の再評価や病型診断は 3 歳以降に行うことを
710 推奨する。但し、甲状腺機能が安定しており、下記の月齢と L-T4 治療量を満
711 たす児は一過性の可能性が高いので早期治療中止を考慮してもよい。1(●●●)

月齢	L-T4 治療量
12	< 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
24	< 1.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
36	< 1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

712 8-2. CH の原因が確定されずに L-T4 治療が継続されている児や低出生体重児で
713 L-T4 治療を開始している児では、病型診断を含めた再評価を行うことを推奨す
714 る。1(●●○)

715 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
716 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(●○○)

717 8-4. 3 歳以降に L-T4 治療量が増量されない児は、一過性 CH の可能性が高い。
718

719 【解説】

720 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
721 所性と診断されている児については、一過性または永続性CHの鑑別を含めた
722 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, 12-14)。新生児期
723 に正所性と診断され、L-T4治療が行われている児の12-54%は一過性とする報
724 告がある(133, 134)。また低出生体重児でCHの診断でL-T4治療を受けている
725 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
726 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
727 了する3歳以降に行うことを推奨する(135)。但し、甲状腺機能が安定してお
728 り、表に示す月齢時のL-T4治療量よりも児の治療量が下回っている場合は、
729 一過性CHの可能性が高い。そのため十分なインフォームドコンセント後に、3
730 歳以前に早期治療中止を考慮してもよい。なお本表はガイドライン改訂時に3
731 歳以下でのL-T4治療量による早期治療中止を検討した複数の論文を参照し
732 (133, 136-145)、偽陰性を少なくするために最も低用量の治療量を示した論文を
733 抽出し、作成した。また3歳-5歳3か月の間にL-T4治療量が増量されない児
734 は、一過性CHの可能性が高いことが報告されている(146)。

735 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
736 いる場合にも、再度の超音波検査で画像を検討する。前述したように超音波検
737 査による異所性の診断には熟練を要するので、異所性の正確な診断には甲状腺
738 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
739 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
740 状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
741 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、個々の児で
742 判断することが望ましい。なお、DUOX2遺伝子異常症の場合は甲状腺機能が
743 正常化する場合もあるため、再評価は必要である。

744 病型診断を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
745 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
746 に¹²³I甲状腺摂取率、唾液/血液ヨウ素比、パークロレイト放出試験、シンチグ
747 ラフィー、甲状腺超音波検査、および血清TSH, FT4, FT3, サイログロブリン
748 (Tg)の測定を推奨する。無形成、低形成、異所性、甲状腺ホルモン有機化障
749 害、ヨウ素濃縮障害の確定診断を得ることができる。病型診断を行わずに再評
750 価のみを行う場合には、病型診断と同様の休薬後に甲状腺超音波検査、および

751 血清 TSH, FT4, FT3, Tg の測定を推奨する。TRH 負荷試験は、原発性 CH では
752 病型診断時および再評価時とも参考検査とする(エキスパートオピニオン)。

753 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
754 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
755 る。また乳児一過性高 TSH 血症と診断された児でも、後年に TSH が再上昇を
756 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)。思春期や妊
757 娠時などでは甲状腺ホルモンの需要が高まるため、それらの時期に甲状腺機能
758 低下が顕性化する可能性がある(147)。このため可能であれば思春期まで経過観
759 察することが望ましい。また女兒に対しては経過観察終了時に、妊婦健診の際
760 に 1 回は甲状腺機能を確認するよう説明することが望ましい。

761 3 歳-5 歳 3 か月の間に L-T4 治療量の増量が必要ない児では、感度
762 85%および特異度 100%で一過性 CH の可能性が高い。そのため対象となる児に
763 は病型診断は行わず、再評価の検査のみとしてよい。

764

765 9. 長期予後について

766 9-1. 精神運動について

767 【推奨】

768 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

769 の発達障害、学習障害などの有無についても慎重に経過観察することを推奨す

770 る。グレード 1(●●●)

771 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

772 れるように調整することを推奨する。グレード 1(●○○)

773

774 【解説】

775 NBS の黎明期は、L-T4 の初期投与の推奨量が 5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、かつ治

776 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

777 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

778 に初診時に血中 T4 < 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であるような重症児の予後が特に不良であった。

779 わが国でも、1 回目の全国調査では、平均 IQ は 97.5 ± 14.8 (n=81)であり(51)、2

780 回目の全国調査では、平均 99.9 ± 13.7 (n=151)であった(52)。

781 近年では、10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の初期投与量で治療され、かつ生後2週以内
782 に治療が行われるようになり、CH患児の知能予後は着実に改善してきている
783 (53)。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
784 れている(5)。1994–1999年に発見された患児が対象で、初診時日齢は平均17.3
785 日(直接精査例に限定)、重症例の半数以上で10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の初期投与量が使
786 用されていた。1–5歳各年齢のDQ/IQは104.1–107.3と良好であった。以上の
787 ように、CHによる重篤な知的障害はほぼ認めなくなったが、子宮内で重度の
788 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
789 る。

790 また、重症なCH患者では軽度な知能、行動、注意欠陥の問題が青年
791 期、成人期にも存在すると報告されている(5,53)。さらに重症例では認知能、
792 学校での成績がL-T4開始時期、治療量と関連するとの報告もある(148–151)。
793 注意欠陥の問題は、初期投与量が増加したことにより一時的に甲状腺ホルモン
794 過剰状態となり中枢神経系への悪影響を及ぼすのではないかとする意見もある
795 が(152)、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
796 47人、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

797 討しているが、その結果では健常対照と差はなかった(153)。2018年に報告さ
798 れたメタアナリシスでは、CH重症度別のIQとL-T4初期投与量を検討してい
799 る(91)。初期投与量10 µg/kg/日未満の場合、最重症CHは中等症・重症CHと
800 比較して、IQの有意な低下(8 µg/kg/日未満：-6.03 95%信頼区間[-9.10, -2.96]、
801 8-10 µg/kg/日：-9.2 95%信頼区間[-15.07, -3.33])がみられた。一方、10 µg/kg/日
802 以上では、IQ、QOLの低下はみられなかった。最重症CHでは、初期からの高
803 用量によるL-T4補充が必要である。

804

805 9-2. 成人身長、肥満、思春期、妊娠合併症、妊孕性について

806 **【推奨】**

807 9-2-1. 適切な治療、服薬の良好なアドヒアランスにより、良好な成人身長を獲
808 得できる情報を提供することを推奨する。グレード1(●●●)

809 9-2-2. 適切な治療、服薬の良好なアドヒアランスにより、良好な思春期、妊孕
810 性が獲得できる情報を提供することを推奨する。グレード1(●●●)

811

812 **【解説】**

813 NBS で発見された CH 患者の成人身長について、わが国も含めて世界各地から
814 の報告がある(154–157)。Adachi らの CH 患者の解析では、思春期開始年齢や、
815 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
816 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
817 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
818 (155)。さらに Sato らは 2002 年に小児慢性事業に登録されている 2,341 人の CH
819 患者 (男子 1,030 人,女子 1,311 人)について、身長、体重を解析し、低身長、肥
820 満はなく、正常な成長、体格であったとしている(156)。一方、2015 年のイタ
821 リアからの報告では、1980–2000 年に出生した 215 名の CH で成人身長、二次
822 性徴の時期に差はなく、肥満についても差がなかったが、過体重の頻度が CH
823 で多い結果であった(158)。また、不十分な L-T4 補充が肥満の原因となる可能
824 性も報告されている(159)。台湾からの CH 90 名の検討では、過体重または肥満
825 児が 6–7 歳の時点で 32.2%おり、一般集団の 21.4%よりも多く、肥満を呈した
826 CH は非肥満 CH に比べ Adiposity rebound が有意に早く、Adiposity rebound 時の
827 BMI が有意に高く、治療後の T4 が有意に低値であった(159)。不十分な L-T4
828 補充による肥満については、さらに検討が必要である。

829 妊娠合併症、妊孕性については、フランスから報告されている。CH
830 女性の初回妊娠例では、妊娠高血圧、緊急帝王切開、誘発分娩、早産の頻度が
831 対象より有意に高く、第二および第三妊娠期においての出血のリスクが高かっ
832 たが、CHの病型や重症度とは関連がなかった(160)。妊娠初期から中期にかけ
833 て、慎重に甲状腺機能のモニタリングをすることで妊娠合併症を防ぐ効果が期
834 待され、今回の報告では早産が改善することが示された。(160)。妊娠判明後
835 は、LT4量を20-30%増量することが推奨されている(161)。女性の重症CHで
836 は、妊孕性が正常女性に比較し低い結果(162)が示されているが、2012年以降
837 の報告はなく、今後の検討課題である。

838

839 9-3. QOL、その他について

840 【推奨】

841 9-3-1. 成人CH患者のQOLは一般人口と比較して差がないとの情報を提供する
842 ことを推奨する。グレード1(●●○)

843

844 【解説】

845 成人した日本人 CH 患者の QOL を検討した報告によると、NBS で発
846 見され十分に治療された患者は、問題なく社会生活を送っている(163)。一方、
847 オランダにおける NBS 開始後の 1981-1982 年の出生患者への QOL の調査で
848 は、やや QOL が低下していた(164)。また重症度が高いほど、その傾向が強い
849 としている。フランスからの NBS 開始後の患者の QOL の検討結果では、CH
850 患者では QOL がごく軽度低下していた(165)。これらはいずれも NBS 黎明期の
851 調査であり、L-T4 の投与量が少ない点、治療開始時期が遅いという点、全ての
852 患者が適切に治療されていなかった点などが、QOL を低下させた可能性も否定
853 できない。今後 NBS 黎明期以降の高用量の L-T4、早期治療による QOL の違い
854 については、わが国でも再度の検討が必要である。

855 CH の死亡率について、2013 年にフランスからの報告がある。1978-
856 1988 年に出生し、NBS で発見された CH 1202 名の平均 24.7 歳時調査で、全体
857 の標準化死亡比は 1.24 であったが、健常人と比べて有意な差ではなかった
858 (166)。

859 NBS で発見され治療が開始された CH 患者の難聴合併率について報告
860 がある。イタリアの重症 CH32 名を対象とした研究では、平均 15.4 歳時の検査

861 で、軽度またはサブクリニカルな感音性難聴を 25%に認め、特に甲状腺無形成
862 あるいは大腿骨遠位端骨核が未出現である重症 CH では難聴の頻度が高かった
863 (167)。フランスからの CH 1,158 名を対象とした報告では、平均 7.0 歳(3.4–19.0
864 歳)時の検査で 107 名に聴力障害がみられ、対照群の 3 倍の頻度であり、CH の
865 重症度と関連していた(168)。重症 CH では定期的な聴力検査が推奨される。

866 2018 年のアメリカの後ろ向きコホートでは、CH がコントロールに対
867 して炎症性腸疾患を合併する割合が 73% 高いと報告された (169)。CH 患者
868 42,922 名中 0.52%に対して、コントロールは 0.30%であった。クローン病より
869 も潰瘍性大腸炎や、その他の炎症性腸疾患で有意に高かった。永続性よりも一
870 過性の先天性甲状腺機能低下症、特に DUOX2 遺伝子変異を持つものに多かつ
871 た。日本からの報告はないが、本報告の平均年齢は 39.1(±25.5)歳であるため、
872 長期の経過をみていく必要がある。

873

874 10. CH の遺伝カウンセリング、遺伝子診断について

875 【推奨】

876 10-1. 形成異常(異所性、低形成、無形成)あるいはホルモン合成障害であるかに

877 ついて説明することを考慮する。2(●○○)

878 10-2. CH の遺伝カウンセリングでは、日本人 CH において責任遺伝子が同定さ

879 れる頻度は約 20%程度であることを説明する。 2(●●○)

880 10-3. 形成異常の遺伝カウンセリングでは、多くが孤発性なので、再発の危険

881 性は低いとする情報を提供することを考慮する。 2(●●○)

882 10-4. ホルモン合成障害の遺伝カウンセリングでは、約 50%は常染色体劣性遺

883 伝の遺伝子異常によって発症し、この場合最大 25%の次子罹患可能性があるこ

884 とを説明することを考慮する。2(●●○)

885

886 【解説】

887 甲状腺形成異常の多くは孤発性であり、フランスの疫学研究で、甲状

888 腺形成異常のうち、家族歴を有する患者は 2%に過ぎないという報告があるが

889 (170)、わが国での家族歴の頻度は不明である (171, 172)。しかし、いくつかの

890 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

891 孤発性より 15 倍以上の頻度で起こる点(173)、甲状腺形成異常患者の甲状腺機
892 能が正常な第 1 親等に微細な甲状腺の形態異常と甲状腺以外の奇形を伴うこと
893 が多い点などである(174)。

894 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
895 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
896 TSH 抵抗性は、NKX2-1、FOXE1、PAX8、NKX2-5、JAG1、CDCA8、
897 TUBB1、TSHR、GNAS 遺伝子変異によって発症する(172, 175–178)。ホルモン
898 合成障害は SLC5A5/NIS、SLC26A4/PDS、SLC26A7、TG、TPO、DUOX2、
899 DUOX2A、IYD/DEHAL1 遺伝子変異によって発症する (179–182)。DUOX2 遺
900 伝子あるいは DUOX2A 遺伝子では両アレル性の変異が、必ずしも永続性甲状
901 腺機能低下症をきたすとは限らず、新生児期の一過性甲状腺機能低下症の原因
902 にもなりうることが報告されている (18, 19, 36)。ペンドレッド症候群は難聴を
903 伴い(112)、NKX2-1 遺伝子異常では、呼吸器障害(新生児呼吸窮迫症候群や反
904 復する下気道感染)や神経症状(舞踏様アテトーゼ、精神発達遅滞)を伴うことが
905 特徴とされている(175)。PAX8 遺伝子異常では、稀に腎尿路系奇形を合併する
906 ことがある(183)。JAG1 遺伝子は Notch シグナル異常症をきたす Alagille 症候

907 群の責任遺伝子として知られているが、Alagille 症候群の典型的臨床像を伴わ
908 ない CH のスクリーニング検査の結果、100 名中 4 名においてヘテロ接合性変
909 異が同定された(176)。SLC26A7 遺伝子は SLC26A4 遺伝子と同様に甲状腺濾胞
910 細胞から濾胞内にヨウ素を輸送するヨウ素トランスポーターとして特定され、
911 SLC26A7 遺伝子異常では、トランスポーターが障害されることにより、有機化
912 障害をきたし甲状腺機能低下症を呈することが報告された(180–182)。TPO また
913 は TG 変異の場合、稀な症例報告のみであるが、成人期に甲状腺腫からの癌の
914 発生がある (184, 185)。GNAS 変異が存在する場合は PTH 抵抗性など他の内分
915 泌機能などにも注意を払う。

916 日本人 CH に対する網羅的遺伝子解析では遺伝子異常を同定する頻度
917 は約 20%と報告されている(186–189)。その中でも、DUOX2 遺伝子異常が多い
918 ことが報告されており(186–190)、合成障害の 20%前後に変異が同定される。
919 一方、形成異常における遺伝子異常を同定する頻度は 5–10%程度と合成障害に
920 比べ稀であり、体細胞変異やエピジェネティックの関与も想定されているが、
921 現在までの報告では関与を証明するものはなく(191)、形成異常の成因について
922 はさらに検討が必要である。最近の研究では、1 人の患者において、複数の責

923 任遺伝子に変異が生じること(oligogenecity)により、疾患が発症するという概念
924 が提唱され、近年、CH患者においても、oligogenecityが発症に関与しているこ
925 とを示唆する報告(例、DUOX2遺伝子とDUOXA2遺伝子など)が複数みられる
926 (188, 192)。現在では形成異常で特定の徴候を認める場合、または合成障害を強
927 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
928 2021年4月時点では保険収載されておらず、研究レベルでのみ可能である。
929

930 文献

- 931 1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.*
932 2010 Jun 10;5:17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
- 933 2. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for
934 congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011;
935 96:374-9.
- 936 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
937 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。
938 日本小児科学会雑誌1989;93;2011-16.
- 939 4. Niimi H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and
940 hyperthyrotropinemia without hypothyroxinemia. *Clin Pediatr Endocrinol* 1994;
941 3:73-77
- 942 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
943 ～1999年度）日本マス・スクリーニング学会誌 2003;13：27-32
- 944 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
945 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
946 年版）日本小児科学会雑誌1998;102；817-18.
- 947 7. Inomata H, Matsuura N, Tachibana K, Kusuda S, Fukushi M, Umehashi H, Suwa
948 S, Niimi H, Fujieda K. (Working Group on Congenital Hypothyroidism of the
949 Japanese Society for Pediatric Endocrinology and the Japanese Society for Mass-
950 screening). Guideline for Neonatal Mass-screening for Congenital Hypothyroidism.

- 951 Clin Pediatr Endocrinol 1999;8:51-55.
- 952 8. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time trend and geographic
953 distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the
954 number of available endocrinologists in Japan. J Pediatr. 2010;157:153-7
- 955 9. Nagasaki K, Asami T, Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M. A study of the etiology
956 of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born
957 between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19. Thyroid 2011;21:361-5.
- 958 10. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and
959 Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health
960 Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB,
961 Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for
962 congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290-303.
- 963 11. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric
964 Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary
965 congenital hypothyroidism. Horm Res. 1999;52:49-52.
- 966 12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M,
967 Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, and the Congenital
968 Hypothyroidism Consensus Conference Group. European society for paediatric
969 endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of
970 congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:363-84.
- 971 13. Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology;
972 Japanese Society for Mass Screening, Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi
973 M, Ishii T, Onigata K, Kusuda S, Harada S, Horikawa R, Minagawa M, Mizuno H,
974 Yamakami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for Mass Screening of Congenital
975 Hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2015;24:107-33.
- 976 14. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A,
977 Heinrichs C, Beauvoys V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P,
978 Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak
979 M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An
980 ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society

- 981 for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*.
982 2021;31:387-419.
- 983 15. Köhler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital
984 hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical
985 development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1563-67.
- 986 16. 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
987 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
988 1995;99:1079-85.
- 989 17. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V,
990 Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a
991 frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol*
992 *Metab* 2002 ;87:3209-14.
- 993 18. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder
994 JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase
995 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
- 996 19. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, Mimura Y, Mori
997 A, Sato H, Takeuchi Y. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic
998 mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal
999 screening program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4261-7.
- 1000 20. Satoh M, Aso K, Ogikubo S, Ogasawara A, Saji T. Genetic analysis in children
1001 with transient thyroid dysfunction or subclinical hypothyroidism detected on
1002 neonatal screening. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2009 ;18:95-100.
- 1003 21. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M,
1004 Meyerovitch J, Phillip M, Lebenthal Y. Permanent vs Transient Congenital
1005 Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. *J Clin Endocrinol Metab*.
1006 2018;103:4428-4436

- 1007 22. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey C,
1008 Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J. Early determinants of
1009 thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a
1010 normally located thyroid Gland: A regional cohort study. *Thyroid*. 2018;28:959-
1011 967.
- 1012 23. Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, Yuri K,
1013 Nakanishi M, Yokota Y, Kazahari K, Oguchi H. The mechanisms of transient
1014 hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res*
1015 1997;42:214-8.
- 1016 24. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H,
1017 Wataya K. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-
1018 binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980;303:738-41.
- 1019 25. 長崎啓祐、浅見直、野村道代、帆苺恵、小田辺なお子. 先天性甲状腺機能
1020 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
1021 の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2011;21: 227-31.
- 1022 26. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoe D, Fisher DA, Walfish PG,
1023 Ermans AM: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*
1024 1984;105:462-9.
- 1025 27. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient
1026 congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e179-82.
- 1027 28. 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
1028 の甲状腺機能異常症. *日本小児科学会雑誌* 1994;98:2000-7.
- 1029 29. 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

- 1030 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
- 1031 性. 日本小児科学会雑誌 1998;99:1924-31
- 1032 30. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishnuma A. Transient
- 1033 hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers
- 1034 with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14:1077-83.
- 1035 31. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. I. Effects of iodine on thyroid
- 1036 status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by
- 1037 pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:738-44.
- 1038 32. 日本甲状腺学会編. FCQ1 妊娠初期における薬物療法は、第一選択薬として
- 1039 何が推奨されるか? バセドウ病治療ガイドライン2019. 南江堂 2019、
- 1040 pp2-6.
- 1041 33. 日本甲状腺学会編. BCQ37 妊娠中のバセドウ病の治療方針と管理方法は?
- 1042 バセドウ病治療ガイドライン2019. 南江堂 2019、pp161-3.
- 1043 34. Kaneshige T, Arata N, Harada S, Ohashi T, Sato S, Umehara N, Saito T, Saito H,
- 1044 Murashima A, Sago H. Changes in serum iodine concentration, urinary iodine
- 1045 excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble
- 1046 iodinated contrast medium (lipiodol). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:E469-72
- 1047 35. 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
- 1048 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.
- 1049 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

- 1050 内分泌学会雑誌2012;88(suppl): 28-30
- 1051 36. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S,
1052 Onigata K, Fugazzola L, Refetoff S, Persani L, et al: Biallelic inactivation of the
1053 dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital
1054 hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:605-10.
- 1055 37. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L,
1056 Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurements in infants with transient
1057 congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:473-7.
- 1058 38. Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, Nafarabadi M. Effects of transient neonatal
1059 hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J*
1060 *Vitam Nutr Res* 2001;71:70-73.
- 1061 39. 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
1062 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*
1063 *モンと臨床* 1991;39:1063-8
- 1064 40. Harada S, Ichihara N, Arai J. Later manifestation of congenital hypothyroidism
1065 predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. *Screening*
1066 1995;3:181-92
- 1067 41. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of
1068 borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:53-6.
- 1069 42. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F.
1070 Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia
1071 at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*.
1072 2008 ;93:2679-85.
- 1073 43. 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

- 1074 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
1075 2000;10:43-50
- 1076 44. 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
1077 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
1078 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
1079 pp43-47, 2004
- 1080 45. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of
1081 lowering TSH newborn screening cut-offs. Arch Dis Child. 2011;96:121-2.
- 1082 46. 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
1083 郎. 小児期軽症クレチン症の成因に關与する尿中ヨードの検討. 日本小児科
1084 学会雑誌 2000;110; 912-8.
- 1085 47. 藪内百治、野瀬宰、三木和典、宮井潔、畑直成 乳児一過性高TSH血症の長
1086 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
1087 年度研究報告書 pp.147-149.
- 1088 48. Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in
1089 Japan. Pediatr Endocr Rev 2012;10:79-88.
- 1090 49. 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
1091 クリーニング以前) . 小児科 1980; 21:65-71.

- 1092 50. 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
1093 ーニング学会技術部会
- 1094 51. 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
1095 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・
1096 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.
- 1097 52. 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
1098 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
1099 および通算成績 日本小児科学会雑誌1994;98:33-38.
- 1100 53. 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
1101 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
1102 も家庭総合事業. 平成12年度研究報告書） pp487-9, 2001
- 1103 54. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view
1104 of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28:175-87.
- 1105 55. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D,
1106 Roussey M. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982
1107 to 2012: a nationwide multicenter analysis. Ann Epidemiol. 2016;26:100-105.e4.
- 1108 56. 田島 敏広. 先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニング. 日本小

- 1109 児科学会雑誌. 2019;123:14-22.
- 1110 57. 猪股 弘明, 原田 正平, 田島 敏広, 小川 英伸, 西 美和, 木下 英一, 藤枝
- 1111 憲二, 西山 宗六, 溝田 美智子, 小児内分泌学会新生児マススクリーニング
- 1112 委員会. 新生児マススクリーニングによるクレチン症の発生頻度 重点地
- 1113 域における調査(会議録). 日本小児科学会雑誌. 2004;108:680-1.
- 1114 58. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD,
- 1115 Murphy NP. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland.
- 1116 Pediatrics. 2018;142:e20181199.
- 1117 59. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal
- 1118 hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2959-67.
- 1119 60. 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
- 1120 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
- 1121 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
- 1122 書, pp149-151, 1996.
- 1123 61. 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
- 1124 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
- 1125 (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.

- 1126 62. 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
1127 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
1128 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
1129 2011; 21: 29-35.
- 1130 63. 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
1131 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
1132 いる先天性甲状腺機能低下症69例の解析—新生児
- 1133 64. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in
1134 neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? Eur J Endocrinol.
1135 2017;177:D1-D12.
- 1136 65. 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
1137 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.
1138 ホルモンと臨床2001;49:1141-5
- 1139 66. 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
1140 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
1141 ング学会雑誌 2008;18:69-72.
- 1142 67. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. Pediatr
1143 Endocrinol Rev 2007;4:317-28.

- 1144 68. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with
1145 delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. J Pediatr
1146 2003;143 :587-91.
- 1147 69. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-
1148 low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. Lancet 1994;343:60-1.
- 1149 70. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML.
1150 Atypical hypothyroidism and the very low birth weight infant. Thyroid
1151 2000;10:693-5
- 1152 71. 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
1153 て. 代謝異常スクリーニング研究会会報 1987;10 ; 29
- 1154 72. 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
1155 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
1156 リーニング学会誌2002;12:17-20.
- 1157 73. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, Phornphutkul C.
1158 Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation
1159 in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. J
1160 Pediatr 2011;158:538-42.
- 1161 74. 藤川研人、小西薫、橋本 敦子、間下充子、世良保美、穴澤昭、杉原茂孝.
1162 東京都の低出生体重児の2回目採血における先天性甲状腺機能低下症マスス
1163 クリーニングの成績. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2016;26:65-72.
- 1164 75. Deming DD, Rabin CW, Hopper AO, Peverini RL, Vyhmeister NR, Nelson JC.
1165 Direct equilibrium dialysis compared with two non-dialysis free T4 methods in

- 1166 premature infants. *J Pediatr* 2007;151:404-8.
- 1167 76. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double
1168 blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with
1169 hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73:301-5.
- 1170 77. Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine
1171 supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary
1172 morbidity. *J Perinatol* 2000;20:427-31. 35
- 1173 78. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briët JM, Smit BJ, Tamminga P, van
1174 Baar A, Dekker FW, Vulsm T. Effects of thyroxine supplementation on neurologic
1175 development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med*
1176 1997;336:21-6.
- 1177 79. Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset
1178 circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth
1179 weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:153-8.
- 1180 80. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro
1181 M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine
1182 administration in very-low-birth weight infants in Japan. *Pediatr Int* 2012;54:177-
1183 181.
- 1184 81. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van
1185 Vliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for
1186 screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.*
1187 2002;87:4072-7.
- 1188 82. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C, Cascino I,
1189 Cordeddu V, Sorcini M, Stazi MA; Study Group for Congenital Hypothyroidism.
1190 High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol*
1191 *Metab.* 2007;92:3141-7.
- 1192 83. Medda E, Vigone MC, Cassio A, Calaciura F, Costa P, Weber G, de Filippis T,
1193 Gelmini G, Di Frenna M, Caiulo S, Ortolano R, Rotondi D, Bartolucci M,
1194 Gelsomino R, De Angelis S, Gabbianelli M, Persani L, Olivieri A. Neonatal
1195 Screening for Congenital Hypothyroidism: What Can We Learn From Discordant
1196 Twins? *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5765-5779.

- 1197 84. 新美 仁男, 上瀧 邦, 猪股 弘, 青木 菊. クレチン症マス・スクリーニング
1198 陽性者の精検初診時の所見と甲状腺機能についてー全国追跡調査成績によ
1199 る検討ー. 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
1200 関する研究」平成9年度研究報告書. 1998:111-3.
- 1201 85. 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
1202 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
1203 小児科学会雑誌 1986;10:2289-93.
- 1204 86. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to
1205 predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1998;
1206 24:6-8
- 1207 87. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi
1208 R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. In congenital
1209 hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor
1210 development during the first year of life irrespective of other variables related to
1211 treatment. *Eur J Endocrinol* 2003;149:1-6.
- 1212 88. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC,
1213 Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J*
1214 *Pediatr* 2002; 141:786-92.
- 1215 89. Heyerdahl S: Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children
1216 with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-61.
- 1217 90. Rovet JF, Ehrlich RM: Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital
1218 hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-6.
- 1219 91. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D,

- 1220 Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grüters A, Krude H. Mean High-
1221 Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young
1222 Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*
1223 2018;103:1459-1469.
- 1224 92. Craven M, Frank GR. Does initial dosing of levothyroxine in infants with
1225 congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to
1226 iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? *J Pediatr Endocrinol Metab.*
1227 2018;31:597-600.
- 1228 93. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck
1229 Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is
1230 overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.*
1231 2013;98(11):4499-506.
- 1232 94. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-
1233 Schrama SMPF. Relation between Early Over- and Undertreatment and
1234 Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism.
1235 *Horm Res Paediatr.* 2018;90:247-256.
- 1236 95. Delvecchio M, Salerno M, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R,
1237 Mussa A, Tronconi GM, D'Acunzo I, Di Mase R, Falcone RM, Corrias A, De Luca
1238 F, Weber G, Cavallo L, Faienza MF. Levothyroxine requirement in congenital
1239 hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine.* 2015;50:674-80.
- 1240 96. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital
1241 hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr*
1242 2011;158:532-7.
- 1243 97. Zdraveska N, Anastasovska V, Kocova M. Frequency of thyroid status monitoring
1244 in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with
1245 congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:795-800.
- 1246 98. 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
1247 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

- 1248 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
1249 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
1250 金(子ども家庭総合研究事業)分担報告書)
- 1251 99. 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症
1252 <https://www.pmda.go.jp/files/000143249.pdf> (2021.3.23アクセス)
- 1253 100. Zeitler P, Solberg P; Pharmacy and Therapeutics Committee of the Lawson
1254 Wilkins Pediatric Endocrine Society. Food and levothyroxine administration in
1255 infants and children. *J Pediatr.* 2010;157:13-14.
- 1256 101. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of
1257 evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover
1258 trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
- 1259 102. Dayal D, Saini L, Attri SV, Singh B, Bhalla AK. Daily versus alternate day
1260 thyroxine therapy to maintain euthyroidism in children with congenital
1261 hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11:e9499.
- 1262 103. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De
1263 Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M. A population-based
1264 study on the frequency of additional congenital malformations in infants with
1265 congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital
1266 Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:557-62.
- 1267 104. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study
1268 of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am*
1269 *J Med Genet* 1997;71:29-32.
- 1270 105. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of
1271 extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital
1272 hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other actors.

- 1273 Thyroid 2009;19: 869-879.
- 1274 106. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower
1275 neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. J Clin
1276 Endocrinol Metab 2003;88:1512-15.
- 1277 107. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder
1278 JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. The effect of thyroxine treatment
1279 started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down
1280 syndrome children: a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab
1281 2005;90:3304-11.
- 1282 108. Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hochberg Z.
1283 Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months
1284 to 64 years: a comparative analysis. Arch Dis Child. 2012;97:595-8.
- 1285 109. Carroll KN, Arbogast PG, Dudlet JA, Cooper WO. Increase incidence of
1286 medically treated thyroid disease in children with Down syndrome after rerelease of
1287 American academy of pediatric health supervision guideline. Pediatrics 2008;
1288 122:e493
- 1289 110. Hardy O, Worley G, Lee MM, Chaing S, Mackey J, Crissman B, Kishnani PS.
1290 Hypothyroidism in Down syndrome: screening guidelines and testing methodology.
1291 Am J Med Genet A. 2004;124A:436-7.
- 1292 111. 柴田 奈央、入月 浩美、佐藤 英利、内山 絢乃、野村 道代、帆苺 恵子、
1293 浅見 直、長崎 啓祐. 新生児マススクリーニングTSH高値を呈したDown症
1294 候群の頻度と臨床的特徴. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2018;28:315-
1295 20.
- 1296 112. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. Mol Cell
1297 Endocrinol 2010;322:83-90.
- 1298 113. Yokoro S, Matsuo M, Ohtsuka T, Ohzeki T. Hyperthyrotropinemia in a neonate

- 1299 with normal thyroid hormone levels: the earliest diagnostic clue for
1300 pseudohypoparathyroidism. *Biol Neonate*. 1990;58:69-72.
- 1301 114. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R,
1302 Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie
1303 M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a
1304 Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J*
1305 *Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:861-70.
- 1306 115. Gannon T, Perveen R, Schlecht H, et al. Further delineation of the KAT6B
1307 molecular and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1165-70.
- 1308 116. Fu C, Luo S, Zhang Y, Fan X, D'Gama AM, Zhang X, Zheng H, Su J, Li C, Luo J,
1309 Agrawal PB, Li Q, Chen S. Chromosomal microarray and whole exome sequencing
1310 identify genetic causes of congenital hypothyroidism with extra-thyroidal
1311 congenital malformations. *Clin Chim Acta*. 2019;489:103-108.
- 1312 117. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An
1313 increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion
1314 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167:1560-4.
- 1315 118. Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H,
1316 Yasuda T, Niimi H. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of
1317 congenital hypothyroidism. *Endocr J*. 2002;49:293-7.
- 1318 119. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler
1319 ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital
1320 hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*.
1321 2003;88:5145-9.
- 1322 120. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by
1323 ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*
1324 2003 ;143:759-64.
- 1325 121. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined
1326 ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital
1327 hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006;91:972-6.

- 1328 122. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpınar I, Dede F, Isgüven P, Adal E, Guran T,
1329 Akcay T, Bereket A. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid
1330 ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol* 2012;166:43-48.
- 1331 123. Kobayashi H, Tashita H, Hara H, Hasegawa Y. Utility of computed tomography in
1332 identifying an ectopic thyroid in infants and pre-school children. *Endocr J*
1333 2005;52:189-92.
- 1334 124. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD.
1335 Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven
1336 thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 2010; 40:725-31.
- 1337 125. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpınar I, Dede F, Isgüven P, Adal E, Guran T,
1338 Akcay T, Bereket A. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid
1339 ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:43-8.
- 1340 126. Yasumoto M, Inoue H, Ohashi I, Shibuya H, Onishi T. Simple new technique for
1341 sonographic measurement of the thyroid in neonates and small children. *J Clin*
1342 *Ultrasound*. 2004;32:82-5.
- 1343 127. Freire R, Monte O, Tomimori EK, Catarino RM, Sterza T, Rocha T, Pereira KCC,
1344 Mattos HS Jr, Fagundes LB, Liberato MM, Dos Santos LWR, Pereira A, Cintra T,
1345 Hegner C, Lube D, Murad M. Sonographic evaluation of the thyroid size in
1346 neonates. *J Clin Ultrasound*. 2015;43:224-9.
- 1347 128. Volkan-Salancı B, Kıratlı PÖ. Nuclear Medicine in Thyroid Diseases in Pediatric
1348 and Adolescent Patients. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2015;24:47-59.
- 1349 129. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I.
1350 Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek
1351 screening program. *Eur J Nucl Med* 2001;28:529-33.
- 1352 130. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid
1353 scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital
1354 hypothyroidism. *Pediatrics* 2004;114:e683-8.
- 1355 131. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, Richard
1356 B. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res* 2008;70:1-

- 1357 13. 1358 132. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P, Polak M. 1359 Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel 1360 mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype- 1361 phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1199-204.
- 1362 133. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey 1363 C, Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J. Early Determinants 1364 of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a 1365 Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid*.2918;28:959- 1366 67
- 1367 134. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, 1368 Meyerovitch J, Phillip M, Lebenthal Y. Permanent vs Transient Congenital 1369 Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1370 2018;103:4428-36.
- 1371 135. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR 1372 evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1669- 1373 73.
- 1374 136. Asena M, Demiral M, Unal E, Öcal M, Demirbilek H, Özbek MN. Validity of Six 1375 Month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient or Permanent Congenital 1376 Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12:275-80.
- 1377 137. Cho MS, Cho GS, Park SH, Jung MH, Suh BK, Koh DG. Earlier re-evaluation 1378 may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism 1379 requiring lower L-thyroxine doses. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19:141-5.
- 1380 138. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo 1381 F. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital 1382 Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:159- 1383 64.
- 1384 139. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, Takahashi I, 1385 Sawada H, Hasegawa Y. Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and

- 1386 Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan.
1387 *Horm Res Paediatr.* 2019;92:45-51.
- 1388 140. Higuchi S, Hasegawa Y. Levothyroxine dosages less than 2.4 µg/kg/day at 1 year
1389 and 1.3 µg/kg/day at 3 years of age may predict transient congenital
1390 hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28:127-33.
- 1391 141. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants
1392 with congenital hypothyroidism. *BMC Pediatr.* 2019;19:453.
- 1393 142. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova
1394 M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors
1395 for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7:278-85.
- 1396 143. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital
1397 hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol
1398 Metab.* 2017;22:115-18.
- 1399 144. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tütüncüler F. Etiological evaluation of primary
1400 congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatr Ars.* 2017;52:85-91.
- 1401 145. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital
1402 Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin
1403 Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:170-9.
- 1404 146. Yamamura H, Kokumai T, Furuya A, Suzuki S, Tanahashi Y, Azuma H. Increase in
1405 doses of levothyroxine at the age of 3 years and above is useful for distinguishing
1406 transient and permanent congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol.*
1407 2020;29:143-9.
- 1408 147. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. *J
1409 Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;Suppl 2:253-7.
- 1410 148. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG,
1411 Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term
1412 intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 2009;65:242-8.
- 1413 149. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI,
1414 Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulsma T.

- 1415 Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and
1416 motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:919-24.
- 1417 150. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they
1418 really differ? *Pediatrics* 2005;115:e52-7.
- 1419 151. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism
1420 and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a
1421 population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-56.
- 1422 152. Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Lniguez E,
1423 Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in
1424 children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained
1425 attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010;74:114-20.
- 1426 153. 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
1427 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*
1428 *学会雑誌* 2006; 110 406-11.
- 1429 154. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of
1430 puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH)
1431 detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. *Clin*
1432 *Endocrinol (Oxf)*. 1997 ;47:649-54.
- 1433 155. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese
1434 patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta*
1435 *Paediatr* 2003;92:698-703.
- 1436 156. Sato H, Sasaki N, Aoki K, Kuroda Y, Kato T. Growth of patients with congenital
1437 hypothyroidism detected by neonatal screening in Japan. *Pediatr Int* 2007;49:443-6.
- 1438 157. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A.
1439 Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital
1440 hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-83.

- 1441 158. Delvecchio M, Vigone MC, Wasniewska M, Weber G, Lapolla R, Popolo PP,
1442 Tronconi GM, Di Mase R, De Luca F, Cavallo L, Salerno M, Faienza MF. Final
1443 height in Italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal
1444 screening: a 20-year observational study. *Ital J Pediatr.* 2015;41:82.
- 1445 159. Chen SY, Lin SJ, Lin SH, Chou YY. Early adiposity rebound and obesity in
1446 children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol.* 2013;54:107-12.
- 1447 160. Léger J, dos Santos S, Larroque B, Ecosse E. Pregnancy outcomes and
1448 relationship to treatment adequacy in women treated early for congenital
1449 hypothyroidism: a longitudinal population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.*
1450 2015;100:860-9.
- 1451 161. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman
1452 WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines
1453 of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid
1454 Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89.
- 1455 162. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Léger J. Fecundity in
1456 young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial
1457 severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin*
1458 *Endocrinol Metab* 2012;97:1897-904.
- 1459 163. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young
1460 adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int* 2009;51:126-31.
- 1461 164. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. Quality
1462 of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital
1463 hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*
1464 2008;93:2654-61.
- 1465 165. Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. French Congenital
1466 Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational
1467 attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by
1468 neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol*
1469 *Metab* 2011;96:1771-82.

- 1470 166. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Léger J. All-cause and disease-specific
1471 mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since
1472 the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.*
1473 2013;98:785-93.
- 1474 167. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F, Wasniewska
1475 M. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical
1476 sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe
1477 congenital hypothyroidism. *Hear Res.* 2015;327:43-7.
- 1478 168. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T,
1479 Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital
1480 hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based
1481 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3644-52.
- 1482 169. Grasberger H, Noureldin M, Kao TD, Adler J, Lee JM, Bishu S, El-Zaatari M,
1483 Kao JY, Waljee AK. Increased risk for inflammatory bowel disease in congenital
1484 hypothyroidism supports the existence of a shared susceptibility factor. *Sci Rep.*
1485 2018;8:10158.
- 1486 170. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J.
1487 Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital
1488 hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2000;343:441-2.
- 1489 171. 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.
- 1490 172. 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*
1491 *と臨床*2010;7:565-71.
- 1492 173. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J;
1493 AFDPE Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism:
1494 familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J.*
1495 *Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2009-14.

- 1496 174. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid
1497 developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital
1498 hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575-80.
- 1499 175. Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies
1500 H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem
1501 F, DiLauro R, Grüters A. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary
1502 alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest.* 2002;109:475-
1503 80.
- 1504 176. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R,
1505 Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie
1506 M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a
1507 Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J*
1508 *Clin Endocrinol Metab.* 201;101:861-70.
- 1509 177. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, Gueriouz M, Ramond C, Monus T, Léger J,
1510 Gaujoux S, Sebag F, Glaser N, Zenaty D, Nitschke P, Bole-Feysot C, Hubert L,
1511 Lyonnet S, Scharfmann R, Munnich A, Besmond C, Taylor W, Polak M. Mutations
1512 in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet.* 2017;26:599-6.
- 1513 178. Stoupa A, Adam F, Kariyawasam D, Strassel C, Gawade S, Szinnai G, Kauskot A,
1514 Lasne D, Janke C, Natarajan K, Schmitt A, Bole-Feysot C, Nitschke P, Léger J,
1515 Jabot-Hanin F, Tores F, Michel A, Munnich A, Besmond C, Scharfmann R, Lanza
1516 F, Borgel D, Polak M, Carré A. *EMBO Mol Med.* 2018;10:e9569.
- 1517 179. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to
1518 dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 201;23:421-8.
- 1519 180. Zou M, Alzahrani AS, Al-Odaib A, Alqahtani MA, Babiker O, Al-Rijjal RA,
1520 BinEssa HA, Kattan WE, Al-Enezi AF, Al Qarni A, Al-Faham MSA, Baitei EY,
1521 Alsagheir A, Meyer BF, Shi Y. Molecular Analysis of Congenital hypothyroidism in
1522 Saudi Arabia: SLC26A7 mutation is a novel defect in thyroid dyshormonogenesis. *J*
1523 *Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1889-98.
- 1524 181. Saglam H, Eren E, Tarim O, Nicholas AK, Zvetkova I, Anderson CA, Frankl FEK,
1525 Boelaert K, Ojaniemi M, Jääskeläinen J, Patyra K, Löf C, Williams ED; UK10K

- 1526 Consortium, Soleimani M, Barrett T, Maher ER, Chatterjee VK, Refetoff S,
1527 Schoenmakers N. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause
1528 goitrous congenital hypothyroidism. *JCI Insight*. 2018;3(20):e99631.
- 1529 182. Ishii J, Suzuki A, Kimura T, Tateyama M, Tanaka T, Yazawa T, Arimasu Y, Chen
1530 IS, Aoyama K, Kubo Y, Saitoh S, Mizuno H, Kamma H. Congenital goitrous
1531 hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7.
1532 *Commun Biol*. 2019;2:270.
- 1533 183. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A,
1534 Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Grüters A, Busslinger M, Di Lauro R.
1535 PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid
1536 dysgenesis. *Nat Genet*. 1998;19:83-6.
- 1537 184. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid
1538 cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutation. *Thyroid*.
1539 2005;15:1079-84.
- 1540 185. Rakover YT, Chertok Shacham E, Ishay A, Elmalah I, Joachim P. Minimal
1541 Invasive Follicular Thyroid Carcinoma Developed in Dyshormonogenetic
1542 Multinodular Goiter Due to Thyroid Peroxidase Gene Mutation. *Thyroid*.
1543 2012;22:542-6.
- 1544 186. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor
1545 mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a
1546 population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab*.
1547 2010;95:1981-5.
- 1548 187. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Aachi M, Hasegawa T: Molecular basis of
1549 thyroid dyshormonogenesis: genetic screening in population-based Japanese
1550 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1838-42.
- 1551 188. Yamaguchi T, Nakamura A, Nakayama K, Hishimura N, Morikawa S, Ishizu K,
1552 Tajima T. Targeted next-generation sequencing for congenital hypothyroidism with
1553 positive neonatal TSH screening. *J Clin Endocrinol Metab*. *J Clin Endocrinol*
1554 *Metab*. 2020 Aug 1;105(8):dgaa308.

- 1555 189. Tanaka T, Aoyama K, Suzuki A, Saitoh S, Mizuno H. Clinical and genetic
1556 investigation of 136 Japanese patients with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*
1557 *Endocrinol Metab.* 2020;33:691-701.
- 1558 190. Kumihiko Matsuo, Yusuke Tanahashi, Tokuo Mukai, Shigeru Suzuki, Toshihiro
1559 Tajima, Hiroshi Azuma, Kenji Fujieda. High prevalence of DUOX2 mutations in
1560 Japanese patients with permanent congenital hypothyroidism or transient
1561 hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:807-12.
- 1562 191. Mio C, Grani G, Durante C, Damante G. Molecular defects in thyroid dysgenesis.
1563 *Clin Genet.* 2020;97:222-31.
- 1564 192. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, Vigone MC, Di Frenna M, Marelli F,
1565 Bonomi M, Cassio A, Larizza D, Moro M, Radetti G, Salerno M, Ardissino D,
1566 Weber G, Gentilini D, Guizzardi F, Duga S, Persani L. A frequent oligogenic
1567 involvement in congenital hypothyroidism. *Hum Mol Genet.* 2017;26:2507-14.

1568

1569 コラム 中枢性甲状腺機能低下症について

1570

1571 1. 疾患概要と新生児マススクリーニング(NBS)

1572 先天性甲状腺機能低下症は、甲状腺に異常のある(原発性)先天性甲状腺機能低

1573 下症(congenital hypothyroidism, 以下 CH)と視床下部・下垂体に異常のある中枢

1574 性先天性甲状腺機能低下症(central congenital hypothyroidism, 以下 CCH)に大別

1575 される。CCH は、原発性 CH に比較し、軽症かつ稀とされていたことから、

1576 NBS の主な目的である早期発見・早期治療に適しているか議論されている。現

1577 在、海外ではオランダ、ニュージーランド、イスラエル、イタリアとアメリカ

1578 の一部で、T4 スクリーニングが行われている(1)。一方、わが国で行われてい
1579 る NBS は原発性 CH を対象疾患として、濾紙血 TSH 値の単独測定が行われて
1580 いるが、一部の地域(2020 年現在、札幌市、山形県、神奈川県(横浜市、川崎
1581 市、相模原市含む)、埼玉県(さいたま市含む)、岡山県(岡山市含む)、香川県、
1582 山口県、沖縄県)では FT4, TSH 同時測定が行われ、CCH が発見されている
1583 (2,3)。重症 CCH では、治療開始が遅れることにより、精神運動発達の遅れを
1584 きたす可能性が示唆されていること(4)やわが国やオランダからの報告(2,5,6)で
1585 は、CCH の発症頻度は、1/15,000~1/30,000 程度と従来の報告より高頻度であ
1586 ることから、NBS による早期発見・早期治療が望まれている。全国調査の結果
1587 では、特に TSH 単独欠損症は TSH のみの NBS を行っている自治体では見逃さ
1588 れている可能性が報告されている(3)。その他、FT スクリーニングで発見され
1589 ず、黄疸や低身長 of 精査から診断される CCH も存在する。

1590 オランダからの報告では、TSH 測定、T4+TSH 測定、T4+TSH+TBG 測定による
1591 CH(原発性および中枢性を含む)1 名発見あたりの平均費用は、それぞれ\$6353、
1592 \$6209、\$6851 であり、その差はわずかであったとしている(7)。わが国におけ
1593 る安達らの試算では、現行のシステムに FT4 を加えた場合、費用の増加は概ね

1594 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
1595 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
1596 便益を満たしていると報告している(8)。しかし FT4 と TSH の同時採血の場
1597 合、再採血率は約 1%となり、TSH スクリーニングの再採血率 0.3%に比べ、再
1598 採血は増加するとの報告もある(9)。

1599 2. 分類と病因

1600 先天的な CCH の病因は、「複合型下垂体前葉機能低下症に伴う」ものと
1601 「TSH 単独欠損症」の大きく二つ大別される。前者は、他の合併奇形からさら
1602 に 3 つに大別される。すなわち、1.下垂体低形成や下垂体茎離断症候群などの
1603 下垂体形態のみに異常があるもの、2.中隔視神経形成異常症／ドモルシア(De
1604 Morsier)と称される視神経低形成や透明中隔欠損などの正中構造形成異常を伴
1605 うもの、3.全前脳胞症などの多発奇形や症候群によるものである。わが国にお
1606 ける包括的な検討によっても、およそ数%に変異を同定するのみで、多くの症
1607 例の原因は明らかになっていない。また正中奇形を伴う全前脳胞症や視床下部
1608 障害を呈するプラダー・ウィリ症候群なども CCH の原因となる。

1609 TSH 単独欠損症の原因の多くは不明であるが、現在までに原因遺伝子として、
1610 *TSHβ*, *TRHR* 異常症に加え、2012 年に X 連鎖性で巨大精巣を伴う *IGSF1* 異常
1611 症、2016 年に X 連鎖性で難聴を伴う *TBLIX* 異常症、2018 年に同じく X 連鎖性
1612 の *IRS4* 異常症が報告されている。国内の検討では、CCH の主要な遺伝子異常
1613 は、*IGSF1* 異常症であり、その他の遺伝子異常は非常に稀と報告されている
1614 (10)。CCH の診断は、低栄養や全身状態の不良時にみられる non thyroidal illness
1615 syndrome (NTIS)や早産児の一過性低サイロキシン血症などとの鑑別が困難な場
1616 合があり、遺伝学的な解析が診断にも有用である。なお、2021 年 4 月現在、
1617 CCH に対する遺伝学的検査は、保険収載されていない。

1618 3. 一般臨床所見

1619 CH による一般的な症状(皮膚乾燥、腹部膨満、黄疸、臍ヘルニア、嘔声、浮
1620 腫、小泉門開大など)をきたしうるが、重症例以外は症状が目立たない。下垂体
1621 前葉機能低下症に伴う CCH の場合、NBS 前に低血糖やチアノーゼなどの症状
1622 を契機に診断される例が 1/3 程度を占めている(3)。また中隔視神経形成異常症
1623 では、追視がないことや眼振などの眼症状でも発見されうる。小児期では、発
1624 達の遅れや成長速度の低下が CCH を疑うきっかけになる。

1625 4. 確定診断法

1626 CCH の診断は容易ではないため、経験ある小児内分泌科医に紹介するかコンサ
1627 ルトすべきである。NBS で FT4 低値のため精査対象になった児に対して、以下
1628 を確認する。

1629 問診内容：在胎週数、出生時体重や身長、仮死の有無、排便回数などを確認

1630 し、早産児の一過性低サイロキシン血症や NTIS の可能性を考慮する。甲状腺

1631 疾患の家族歴、特に母体バセドウ病を確認する。児を契機に未治療のバセドウ

1632 病母体がみつかることがある。

1633 診察所見：全身状態の確認、体重増加の評価、眼振や外表奇形の有無、CH に

1634 よる一般的な症状の有無を確認する。

1635 検査内容：初回検査として血算、一般生化学、TSH、FT3、FT4、プロラクチン、

1636 TBG、膝レントゲン、甲状腺エコーを行う。FT4 値に比して TSH が不相応に低値

1637 で、TBG 欠損症など他の要因が否定的なら TRH 負荷試験、CRH 負荷試験を含

1638 む下垂体前葉機能評価、および可能な限り下垂体を描出できる条件での頭部

1639 MRI 撮影を行う。血清 TSH 値は時に基準値を上回ることもあるので注意が必

1640 要である。TRH 負荷試験は必須ではないが、典型的には TSH 頂値が 90 分以降
1641 となる遷延反応を認める。経過が長い場合には、全体に TSH が低反応となる。
1642 CCH のおよそ 75%が下垂体前葉機能低下症に伴うものであることから(3)、L-
1643 T4 補充の前に、視床下部・下垂体・副腎系の機能評価をすべきである。

1644 5. 治療と予後

1645 ACTH 分泌不全を伴っている場合には、L-T4 治療により副腎不全をきたす可能
1646 性があるため、必ず、先にヒドロコルチゾンを補充してから L-T4 を補充する
1647 ことが重要である。ヒドロコルチゾン補充をどのくらいの期間先行させるかに
1648 関してのエビデンスはない。ACTH 分泌不全が明確でない場合でも、L-T4 治療
1649 開始後、特に 1 週間から 10 日は副腎不全をきたすことを念頭に置いて嚴重に
1650 経過を観察する必要がある。CCH の治療量に関する明確なエビデンスはない
1651 が、NBS で発見される最重症型の CCH(FT4 <0.4 ng/dL)では、原発性 CH と同
1652 様に L-T4 10~15 μ g/kg/日、重症-中等症の CCH(FT4 0.4-1.2 ng/dL)では、L-T4
1653 5~10 μ g/kg/日程度から開始する(11)。FT4 値が年齢基準値の平均から上限値に入
1654 るように適宜 L-T4 量の調整を行う(5,11)。原発性 CH と違い、血清 TSH 値は治
1655 療量の指標にはならないが、TSH 1 μ U/mL 以上だと L-T4 量が不十分であると

1656 の報告もある(5,11)。小児期の L-T4 量は、およそ 50~100 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ とされてい
1657 る(5)。CCH の予後に関しては、明らかになっていないが、CCH として発見さ
1658 れる中隔視神経形成異常症では、高率に発達の遅れを合併することが報告され
1659 ている(3)。

1660

1661 コラム引用文献

1662 1. Naafs JC, Vendrig LM, Limpens J, van der Lee HJ, Duijnhoven RG, Marchal
1663 JP, van Trotsenburg AS, Zwaveling-Soonawala N. Cognitive outcome in congenital
1664 central hypothyroidism: a systematic review with meta-analysis of individual patient
1665 data. *Eur J Endocrinol.* 2020;182:351-61.

1666 2. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass
1667 screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine
1668 measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:829-38.

1669 3. 長崎啓祐、窪田拓生、小林弘典、澤田浩武、沼倉周彦、原田正平、高
1670 澤啓、南谷幹史、石井智弘、岡田賢、鎌崎穂高、杉原茂孝、安達昌功、田島敏

1671 広. 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査. *日本マススクリー*

1672 *ニング学会誌.* 2017; 27: 9-15.

1673 4. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of
1674 congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin*
1675 *Endocrinol Metab.* 2015;100:297-300.

1676 5. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent
1677 advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol.* 2015;227:R51-71.

- 1678 6. 田島敏広. 先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態
1679 —Immunoglobulin superfamily member 1 遺伝子異常症. 日本小児科学会雑誌.
1680 2014; 118:1578-87.
- 1681 7. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulmsa T, de Vijlder JJ, Verkerk PH.
1682 Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-
1683 binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central
1684 origin in a neonatal screening program. *Pediatrics*. 2005;116:168-73.
- 1685 8. 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
1686 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
1687 2006;16:27-38.
- 1688 9. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare*
1689 *Dis*. 2010;5:17
- 1690 10. Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H,
1691 Ohsugi K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Daitso T, Numakura C, Koike A, Tsubaki
1692 J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi S.
1693 Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known
1694 Causative Genes and a Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:6229-37.
- 1695 11. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L,
1696 Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray
1697 P, Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak
1698 M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An
1699 ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for
1700 Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*.
1701 2021;31:387-419.
1702

1703 【作成医員】

1704 日本小児内分泌学会マスキリーニング委員会・甲状腺委員会

委員名	委員所属	専門領域
田島敏広 (委員長)	自治医科大学とちぎ子ども 医療センター	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
南谷幹史 (副委員長)	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
伊藤 順庸	金沢医科大学小児科	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
小林 弘典	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
長崎 啓祐 (事務局)	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

中村 明枝	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
沼倉 周彦	山形大学医学部 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
虫本 雄一	九州大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

1705 日本マスキリーニング学会

委員名	委員所属	専門領域
福士 勝	札幌イムノ・タイアグノステック・ラボラトリー	日本マスキリーニング学会理事、小児内分泌代謝専門、マスキリーニング専門
藤倉 かおり	札幌市衛生研究所	日本マスキリーニング学会、小児内分泌代謝専門、マスキリーニング専門

1706

1707 【作成委員の利益相反】

1708 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
1709 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
1710 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）。

1711

1712 **【作成のための資金源】**

1713 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
1714 ある。

1715

1716 **【論文検査の方法】**

1717 今回は、既存のガイドラインの改訂版の位置づけで、セクション毎に 2014 年
1718 以降の論文を収集し、あらたなクリニカルクエスチョンなどは設けずに、改訂
1719 を行った。

1720 セクション毎に keyword を設定し、pubmed および医中誌で 2014 年以降に出版

1721 された論文をハンドサーチにて収集した。論文 list を作成し、責任者・副責任

1722 者で診療ガイドラインのための GRADE システムに基づきエビデンスレベル

1723 と推奨レベルを設定し、アブストラクト・フォームを作成。その中から、原稿

1724 を改訂すべき論文を選択した。

1725

1726 【作成の経過】

1727 1. 改訂作業の経過

1728 小児内分泌学会マスキング委員会と小児内分泌学会甲状腺委員会およ
1729 び日本マスキング学会で改訂作業を行う方針となり、2020年1月に上
1730 記の作成委員を決定した。

1731 2020.5.13 第1回作業委員会（Web会議）：セクション毎に責任者・副責任者
1732 を決め、論文検索の方法を確認した。

1733 2020.7.7 第2回作業委員会（Web会議）：セクション毎に keywords からの収
1734 集論文を確認。

1735 2020.9.30 第3回作業委員会（Web会議）：選定論文のアブストラク・フォー
1736 ムを確認し、採用論文の決定およびエビデンスレベルと推奨レベルを設定し
1737 た。

1738 2021.1.15 第4回作業委員会（Web会議）：セクション毎の責任者による原稿
1739 の改訂作業の確認。

1740 2021.2 副責任者による改訂原稿の確認

1741 2021.2～3 作成委員全員により、全ての原稿の確認、改訂を行った。

- 1742 2021.4.21 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2021年
- 1743 改訂版)の原案を作成した。
- 1744
- 1745 2. 外部評価
- 1746 外部評価として2021年〇月〇日～2021年〇月〇日の間に日本小児内分泌学会
- 1747 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
- 1748 を行った。
- 1749 その意見をふまえ2021年〇月〇日に改訂原案を作成した。
- 1750 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
- 1751 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
- 1752 らの提言(2021年〇月〇日付け)を受けて、再修正を行ったのちに、2021年
- 1753 〇月〇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。
- 1754
- 1755 3. 関連学会との調整
- 1756 日本マススクリーニング学会に対しては、外部評価として2021年〇月〇日～
- 1757 2021年〇月〇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
- 1758 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。

1759 その意見をふまえ 2021 年〇月〇日に改訂原案を作成した。

1760

1761 【改訂の時期】

1762 本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。特に、エビデン

1763 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

1764 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

1765 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

1766 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

1767 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

1768 ことがある。