

# 妊婦甲状腺機能検査

## ■検診を指導した先生

- 伊藤國彦  
伊藤病院名誉院長
- 大橋克洋  
東京産婦人科医会副会長
- 落合和彦  
東京産婦人科医会副会長
- 北川照男  
日本大学名誉教授
- 木村好秀  
東京産婦人科医会常務理事
- 杉原茂孝  
東京女子医科大学教授
- 田中忠夫  
東京慈恵会医科大学教授
- 町田利正  
東京産婦人科医会会長
- 村田光範  
東京女子医科大学名誉教授
- 百瀬尚子  
東京都予防医学協会部長

## ■検診の対象およびシステム

この妊婦甲状腺機能検査は、1980（昭和55）年12月に、都内の10医療機関の協力を得て試験的にスタートした。

その後、1982年12月からは、東京産婦人科医会（旧東京母性保護医協会、以下「医会」）と東京都予防医学協会（以下「本会」）の共同事業として本格的に実施するようになった。

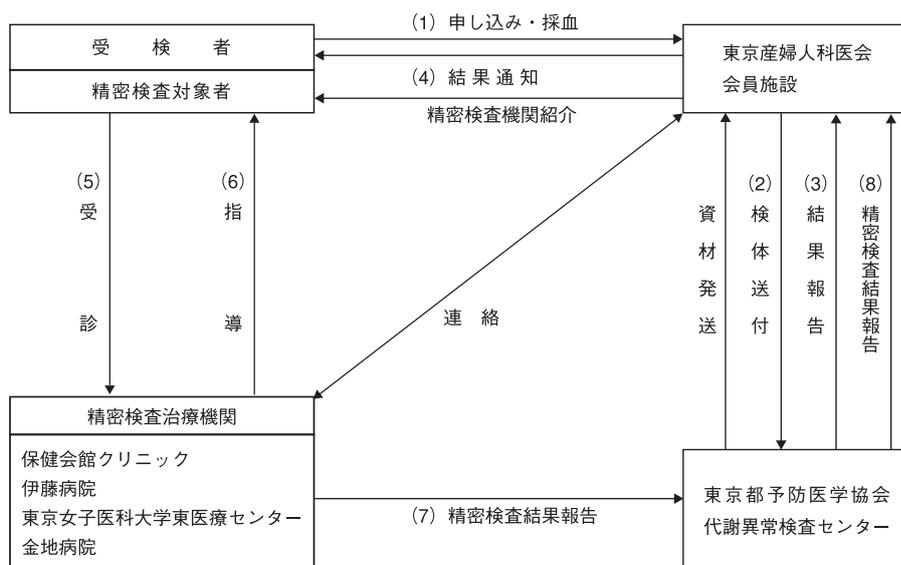
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

医会会員の施設では、採血した血液をろ紙にしみ込ませて検体とし、これを乾燥させて本会内の代謝異常検査センターに郵送する。センターでは、これを検査して、その結果を医会会員施設へ通知する方式で実施されている（図）。

なお、この妊婦甲状腺機能検査については、検査の実施希望施設を登録制にしているが、2006（平成18）年1月現在、医会会員でセンターに登録している施設は201である。

検査センターで実施した検査の結果、精密検査や治療が必要とされた人については、本会保健会館クリニックまたは伊藤病院、東京女子医科大学東医療センター、金地病院で精密検査や治療が行われる。

検診のシステム



# 妊婦甲状腺機能検査の実施成績

百 溪 尚 子

東京都予防医学協会内分泌科

## はじめに

妊娠中の甲状腺ホルモンの過不足は、母児へさまざまな悪影響を及ぼすが、早期に発見して対処すれば、それらを減少あるいは回避することができる。治療法はほぼ確立しており、したがって妊娠初期に甲状腺機能を見出すためのスクリーニングは意義がある。スクリーニングには経済性が求められるが、この点で乾燥ろ紙血を用いる方法は一般に行われている血清によるものより優れている。東京都予防医学協会(以下「本会」)は、東京都産婦人科医会(以下「医会」)の協力で1980(昭和55)年12月からこの方法を使った妊婦甲状腺機能異常のスクリーニングを開始し、受検した妊婦は2006(平成18)年度までで373,936人となった(表1)。

## スクリーニングの方法

〔1〕対象、検体採取、精査機関への紹介、産科への報告

対象は、本スクリーニングに賛同する医会に属する200ほどの産婦人科を訪れる妊婦である。因みにこれらの産婦人科のうち2006年度に検体を送ってきた施設数は58であった。産婦人科に常備されている本会で準備した乾燥ろ紙に妊婦の静脈血を滴下採取して乾燥後、本会内の代謝異常検査センターに郵送される。ここで甲状腺機能、絨毛

性ゴナドトロピン(hCG)濃度、抗甲状腺抗体の測定が行われる。

判定の結果要精査となった妊婦は、疾患を説明した小冊子を渡され、精密検査機関(本会保健会館クリニック、伊藤病院、東京女子医大東医療センター、金地病院)を紹介される。そこでの診断結果と治療内容は、それらの施設から本会に郵送され、それぞれの産科に報告される。なお産婦人科にこれらの情報ができるだけ早く伝わるよう、精密検査機関からも

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

(1980～2006年度)

年 度	検査数	再採血 (%)	精密検査依頼数		
			再採血後 精密検査 (%)	直 接 精密検査 (%)	計 (%)
1980	3,112	97 (3.12)	4 (0.13)	46 (1.48)	50 (1.61)
1981	8,198	174 (2.12)	14 (0.17)	32 (0.39)	46 (0.56)
1982	7,631	245 (3.21)	21 (0.28)	37 (0.48)	58 (0.76)
1983	9,798	153 (1.56)	12 (0.12)	32 (0.33)	44 (0.45)
1984	10,064	79 (0.78)	7 (0.07)	60 (0.60)	67 (0.67)
1985	12,270	135 (1.10)	6 (0.05)	45 (0.37)	51 (0.42)
1986	13,906	130 (0.93)	12 (0.09)	18 (0.13)	30 (0.22)
1987	14,653	131 (0.89)	8 (0.05)	15 (0.10)	23 (0.16)
1988	14,012	116 (0.83)	8 (0.06)	32 (0.23)	40 (0.29)
1989	14,226	118 (0.83)	13 (0.09)	20 (0.14)	33 (0.23)
1990	13,816	139 (1.01)	9 (0.07)	36 (0.26)	45 (0.33)
1991	13,702	136 (0.99)	20 (0.15)	32 (0.23)	52 (0.38)
1992	13,140	136 (1.04)	17 (0.13)	17 (0.13)	34 (0.26)
1993	13,522	95 (0.70)	11 (0.08)	27 (0.20)	38 (0.28)
1994	14,433	94 (0.65)	12 (0.08)	23 (0.16)	35 (0.24)
1995	14,706	124 (0.84)	20 (0.14)	39 (0.27)	59 (0.40)
1996	15,164	148 (0.98)	18 (0.12)	16 (0.11)	34 (0.22)
1997	14,536	154 (1.06)	14 (0.10)	27 (0.19)	41 (0.28)
1998	15,277	223 (1.46)	16 (0.10)	44 (0.29)	60 (0.39)
1999	16,251	397 (2.44)	46 (0.28)	96 (0.59)	142 (0.87)
2000	16,704	448 (2.68)	49 (0.29)	88 (0.53)	137 (0.82)
2001	18,419	444 (2.41)	28 (0.15)	51 (0.28)	79 (0.43)
2002	17,592	339 (1.93)	28 (0.16)	37 (0.21)	65 (0.37)
2003	16,446	326 (1.98)	9 (0.05)	104 (0.63)	113 (0.69)
2004	16,526	363 (2.20)	12 (0.07)	138 (0.84)	150 (0.91)
2005	17,666	363 (2.05)	10 (0.06)	116 (0.66)	126 (0.71)
2006	18,166	628 (3.46)	36 (0.20)	265 (1.46)	301 (1.66)
計	373,936	5,935 (1.59)	460 (0.12)	1,493 (0.40)	1,953 (0.52)

報告が行く。

このほか、甲状腺機能が正常の者のうち抗甲状腺抗体が陽性の者は橋本病と判断され、産後3～6ヵ月目に産科で再度スクリーニングを受けるよう勧告される。本症は産後に甲状腺異常を来す頻度が高いためである。

## (2) 測定項目と cut-off 値

甲状腺機能異常の cut-off 値を表2に示す。TSH, FT<sub>4</sub>, 抗甲状腺抗体は全検体で測定される。甲状腺機能低下(低下)症はTSH濃度で、甲状腺機能亢進(亢進)症はFT<sub>4</sub>で判定する。血清を用いる場合は亢進症もTSHが異常低値をとることで判定できるが、ろ紙血による方法は、TSHの測定感度の下限が0.8μU/mlであるため、亢進症の検出は不可能である。なおできるだけ無用な精密検査を避けるため、一過性の異常を除外する目的でFT<sub>4</sub>, TSH値それぞれにグレーゾーンを設け、産科で再度採血をした値で判定している。

抗甲状腺抗体の測定の目的は、自己免疫性甲状腺疾患の検出である。亢進症はバセドウ病とhCGによる妊娠初期に起こる一過性の亢進症(gestational transient hyperthyroidism : GTH)との鑑別が重要であるので、FT<sub>4</sub>が高値の場合はhCG濃度も測定している<sup>1)</sup>。バセドウ病の可能性が高いか否かの判断をFT<sub>4</sub>値、抗甲状腺抗体、hCG濃度のほかに、採血した時期も加味して行い、精密検査を急ぐか否かを報告書に記入している。また軽度のバセドウ病を見逃すことのないよう、FT<sub>4</sub>が基準値以上で抗甲状腺抗体陽性者、および妊娠14週以降にFT<sub>4</sub>が2.0ng/dlを超えた者はすべて即精密検査としている。近年、軽度の低下症にも妊娠の転帰や子どもへの影響があるとの報告がでてきているので、1998年以降は、TSHは10μU/mlを超え、かつ抗甲状腺抗体陽性者は即精検としている。さらに最近、妊婦のTSHの上限値を2.5μU/mlにすべきであるとの意見も出てきていることから、2006年よりTSHの再採血基準を暫定的に10μU/mlから5μU/mlに下げている。

## (3) 測定キット

TSH, FT<sub>4</sub>はELISA法で、TSHはクレチンTSH

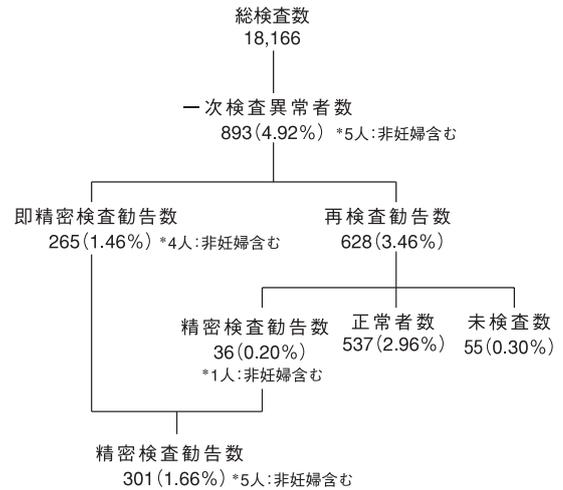
表2 甲状腺機能異常判定基準

妊 娠 週 数		～ 8	9 ～ 13	14 ～ 20	21 ～
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	即精密検査		4.0 <	2.3 <	2.1 <
	再 採 血	2.3 ～ 4.0	2.5 ～ 4.0	—	—
TSH (μU/mL)	即精密検査			20 <	
	再 採 血			5* ～ 20	

\*2006年より暫定的に変更(以前は10)値はすべて血清表示

図1 妊婦の甲状腺機能スクリーニング状況

(2006年度)



ELISA II “栄研” (栄研化学社), FT<sub>4</sub>はエンサプレートN-TSH (バイエルメディカル社)で測定している。抗甲状腺抗体は、抗サイログロブリン抗体、抗マイクログローム抗体をそれぞれセロディア-ATG, -MTC (富士レビオ社)を用いている。hCGはELISA (自家製)である。

精密検査での疾患の診断基準はこれまでの報告のとおりである<sup>2)</sup>。

## (4) 成績の評価

毎年年度末に、精密検査機関から診断結果と治療、妊娠経過・分娩時の状況、出生児の状態、産後の経過についての情報を得て、このスクリーニングの意義を評価している。

## 2006年度スクリーニング結果

### (1) 妊婦甲状腺機能異常者

2006年度の受検者数は18,166人であった。

#### 1. 検出頻度(図1)

1次検査で異常と判定されたものは893人(4.92%)

で、265人(全体の1.46%)が即精検となった。2次検査後に精密検査となったものは36例(0.20%)で、最終的に301人(1.66%)が精査勧告となった。2次検査後に異常なしと判定した537人は503人が一過性の亢進症、残り34人が一過性の低下症であった。

## 2. 受検時期

精検を勧告された妊婦が1次検査を受けた時期は $14.5 \pm 6.1$ 週(4~36週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは $20.7 \pm 5.6$ 週(6~38週)、2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は $20.5 \pm 6.4$ 週(12~36週)で、1次検査から遅れること6週であった。

## 3. 精密検査の診断結果と疾患の頻度

精査を勧告された妊婦301人中、指定の精密検査機関を訪れたのは243例(81%)で、その他の機関から報告のあったものを含めると精査を受けたことが確実だったものは252例(84%)であった。

診断結果は表3のとおりである。亢進症のうちバセドウ病は15例で頻度は受検者全体の0.08%、約1,211人に1人に相当する。亢進症の191例はGTHで、このうち26例(13%)は抗甲状腺抗体が陽性で、甲状腺機能が正常であった橋本病患者にGTHが起ったものと考えられた。低下症は52人で、約349人に1人の頻度であった。

## 4. 妊娠経過、母児の状態

妊娠経過中、妊娠の転帰、出産時・新生児の情報を得られたのは精査を受けた252例中44例(バセドウ病15例全例、GTH 191例中20例、機能低下症52例中9例)であった(表4)。

バセドウ病では全例満期産だったが、低下症で1例が流産し、GTHに橋本病が起こったと考えられる1例で、心音が弱いため25週で帝王切開にて出産した。また橋本病による機能低下の1例に胎盤発育遅滞があり33週で出産した。出産時の異常としてはバセドウ病で帝王切開2例、前期破水1例見られた。これらは甲状腺機能のコントロール状態とは関係なかった。なお妊娠高血圧症を伴った例はなかった。

児の発育に関する情報を得られた37例の児のうちバセドウ病の7例はすべてappropriate-for-date

表3 精密検査による診断結果

	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	244	1.34	(1/74)
バセドウ病	15	0.08	(1/1,211)
GTH*	191	1.05	(1/95)
不明	38	0.21	(1/478)
甲状腺機能低下症	52**	0.29	(1/349)
橋本病	15	0.08	(1/1,211)
術後	3	0.02	(1/6,054)
不明	34	0.19	(1/534)
計	296	1.63	(1/61)

\* 妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症

\*\* 非妊婦5名を除く

表4 出産時および児の状況

妊娠の転帰が判明している例数と出産時の異常

疾患	n	何らかの異常あり	
バセドウ病	15	前期破水 1	帝王切開 2
GTH	20	帝王切開 1	
低下	9	胎盤発育遅滞 1	

児の発育が判明している例数と発育状態

疾患	n	児の状況		
バセドウ病	7	AFD	7	
GTH	23	SFD	1	AFD 22
低下	9	SFD	1	AFD 8

\* 妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症

(AFD)で、GTHの23例中2例と低下症9例中1例がsmall (light)-for-date (SFD)であった。

[2] 甲状腺機能正常で抗甲状腺抗体が陽性であった妊婦

正常機能で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,472人で、甲状腺機能正常者の8.1%であった。これら1,472人のうち、勧告にしたがって産後に再スクリーニングを受けたのは364人(25%)であった。このうち要精査は109人(30%)で、亢進47例、低下62例であった。

指定の精密検査機関受診は109人中71人で、このうち27例が亢進症で、うち7例がバセドウ病、残りは無痛性甲状腺炎であった。また71人中の残り44例は低下症で、このうち13例が永続性低下症と診断された。

## 考案

[1] 現行のスクリーニングの成果

今回みつかったのは、バセドウ病が1,200人に1人、

低下症が350人に1人の割合である。精密検査を要すると判断されたもののうち16%は診断結果が不明であるので、これを加味するとこれらの頻度はこれよりやや高くなる。なお低下症の頻度が昨年までと比較してかなり高かったのは、TSHのcut-offを下げていわゆる潜在性低下症も検出したためである。それでも欧米の頻度2.5%と報告されている欧米の頻度よりかなり低い。TSHのcut-offについては、今後検討が必要であろう。

甲状腺機能異常を伴う疾患のうち、妊娠に合併した際に母児ともに最も問題の多いのはバセドウ病であるが、今回見出された15例に早産はなく、転帰はこれまで同様に良好である。亢進状態のまま知らずに出産した場合に起こる最大のリスクは「甲状腺クリーゼ」であるが、この11年間にスクリーニングでバセドウ病と判明して治療した患者にはみられていない。また胎児の発育も一般と変わりがなく、母体の疾患による明らかな影響はみられない。

出生後の問題としては、バセドウ病母体から移行するTSH受容体抗体(TRAb)による亢進症がある。胎児期の亢進症は妊婦の甲状腺機能をコントロールすれば防げるが、TRAbが出産まで高値を持続する場合があります、著しく高い場合は新生児期に亢進症を発症する。これは妊娠中にある程度予測することが可能であり、スクリーニングの精査機関がこの情報を産科に事前に提供することで出生後早期の対処ができた。

妊婦の低下症で問題にされているのは、妊娠初期の母体の甲状腺ホルモン不足による生後の精神発達遅延である<sup>3)</sup>。これが事実であれば、1次検査の時期が平均14週であることからみて、現行のままでは遅いことになる。しかし実際には、妊娠初期に著しい低下症の存在が判明し、その後治療して出生した児では、発達の遅れがみられない<sup>4) 5)</sup>。実際、2002年度および2003年度の本スクリーニングで著しい低下症を合併していることが判明して治療した2人から出生した子どものDQを調べたが、それぞれ130および103で、問題はなかった。

## [2] 現行のスクリーニングの問題点、改善すべき点

### ① 甲状腺機能異常による流産、妊娠合併症、児の問題

今回の流産率も一般妊婦より低かった。その原因は、1次検査の時期が妊娠初期の終わるころであることにある。つまり現行の妊婦スクリーニングの問題点の一つは、甲状腺機能異常による流産を防ぐには遅い。妊娠して初めて産科を訪れた時に検査を受けたとしても、治療が始まって正常機能に達するまでの時間を考えると、機能亢進や低下が関与する流産を免れる例はかなり限られる。妊娠に先立って検査を行う必要がある。

妊娠中の甲状腺ホルモンの過不足は妊娠高血圧症に関わることが知られている。われわれが1995年からの10年間にスクリーニングを行って見出した患者の成績によると、バセドウ病妊婦での頻度は11%で、一般妊婦より有意に高率である。また帝王切開の頻度も高かった。またまれではあるが、検査や治療の開始が遅れた妊婦から出生した新生児に、中枢性低下症(central hypothyroidism)が見られており、これも無視できない問題である。本症は母体の妊娠27週までの甲状腺機能亢進状態が関与するとされており、これを防ぐには、妊娠27週までの亢進のコントロールが重要とされている。

### ② バセドウ病とGTHの鑑別、治療上の問題

hCGによる亢進症は一時的であり、原則として治療を要しない。バセドウ病に用いる抗甲状腺薬には副作用があるので、誤って投与を行うことは是非避けなければならない。両者の鑑別は、バセドウ病患者特有のTRAbの測定を行えば容易であるが、ろ紙血による方法は現在のところないので、スクリーニング段階でバセドウ病を確実に診断することは不可能である。われわれの行っているFT<sub>4</sub>濃度、hCG、抗甲状腺抗体、採血時期を参考にする方法にも限界がある。これを解決する方法としては、hCG濃度がピークに達する前の妊娠7~8週ごろまでにFT<sub>4</sub>濃度を測定することである。この時期であれば、亢進症の原因はほぼバセドウ病に限られるので、初回受診時に

産科を訪れた際の検体採取が望まれる。

なお妊婦に甲状腺機能異常のスクリーニングを行う上でもう1つの問題は、バセドウ病の場合、専門的な知識と経験のある医師が治療に関与する必要があることである。妊婦が遠方まで通院するのは容易ではない。スクリーニングを受けて要精査とされながら受診しない妊婦が毎年20%にも上るのは、通院が困難なことも一因であろう。どこでも同じレベルの対処ができるように、専門医と情報交換のできる医療連携システムが望まれる。

## おわりに

バセドウ病や低下症を早期に発見して適切に対処すれば、機能異常に伴う母体と胎児の問題を軽減あるいは回避できることは、われわれのスクリーニングの成果をみても明らかである。東京都は、交通機関が発達し、専門医へのアクセスにそれほど困難がないため、精査も治療も成果が上がっていると考えられる。ろ紙血を用いた方法は、コストの点で血清による方法に勝るので、低下症の検出法として米国で注目されてきており、これから普及する可能性がある<sup>7)</sup>。亢進症に応用されないのは、TSHによる検出が不可能であることのほか、妊娠初期はバセドウ病よりhCGによる亢進の頻度がかかなり高く、無駄な精査が行われるためである。また見出してもどこでも適切な対処が受けられるとは言えないという難点もある。この点、地域によっては同じような成績が得られるかどうか。

GTHによる一過性の亢進症とバセドウ病をスク

リーニングの段階でできるだけ鑑別し、さらにバセドウ病に伴う妊娠高血圧症、児の中枢性低下症を防ぐためには、より早期の検体の採取が必須である。

なお流産をはじめ甲状腺機能異常による母児の問題を最小限にするには、妊娠前の女性を対象に検査を行うことが必要である。非妊時であれば、GTHによる亢進症はありえないので、TSHだけでバセドウ病の可能性が高い否かが判別できる。その際、抗甲状腺抗体の測定も行っておけば、橋本病の診断ができ、将来の妊娠の際に役立つ。

## 文献

- 1) 百溪尚子. 妊娠期一過性甲状腺機能亢進症の扱い方. 内分泌・糖尿病科 20 : 354-358, 2005.
- 2) 百溪尚子, 伊藤國彦 東京都予防医学協会年報 第34号, p.146, 2005.
- 3) Escobar G M, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 85 : 3975-3987, 2000.
- 4) Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K, Ito K. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. Arch Intern Med. 154 : 785-787, 1994.
- 5) Radetti G, Gentili L, Paganini C, Oberhofer R, Deluggi I, Delucca A. Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. Minerva Pediatr 52 : 691-698, 2000.