

妊婦甲状腺機能検査

■検査を指導した先生

- 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
- 百溪尚子
東京都予防医学協会内分泌科部長

■検査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。

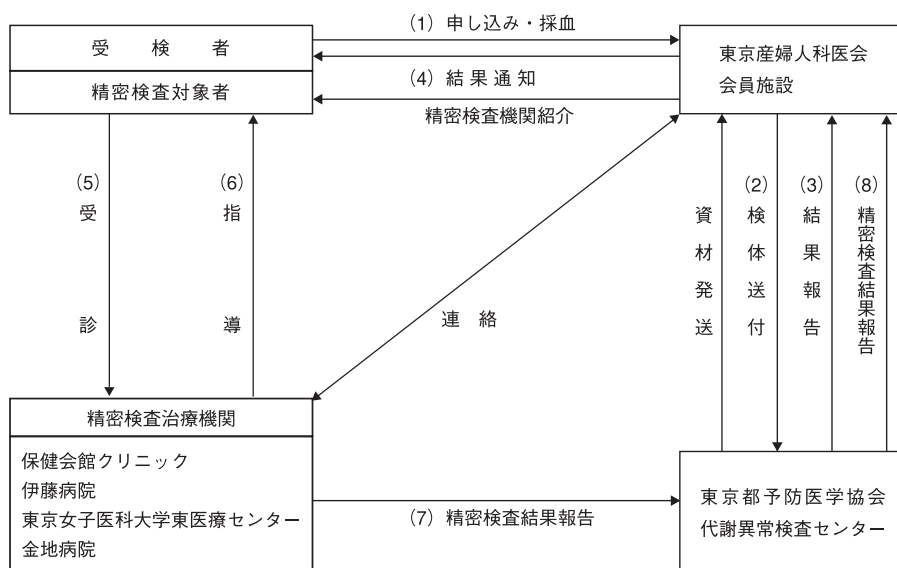
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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、2007（平成19）年1月現在、医会会員でセンターに登録している施設は200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。

検査のシステム



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内分泌科部長

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。しかし治療法はほぼ確立しており、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ことはよく知られている。そこで甲状腺機能異常をできるだけ早く見出すことが重要となる。しかし妊娠初期に甲状腺機能検査を実施している施設はあるものの、現在なおその数は限られている。それはスクリーニングには経済性が求められるためである。この点、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検査より優れている。

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、新生児代謝異常スクリーニングに倣ってろ紙血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、なお問題は残るものの、成果を挙げってきた。これまでに検査を受けた妊婦は2007(平成19)年度までに392,631人となった(表1)。このスクリーニングの意義については、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検討を続けている。

以下に2007年度の実施成績を述べる。

スクリーニングの方法

[1]対象者、および検体採取法、および検査項目

対象は、本スクリーニングに賛同する医会に属する産婦人科を訪れる妊婦である。現在200の産科施設がこれに加入している。2007年度は、このうち58の産婦人科が検体を送ってきた。

検体は、新生児のスクリーニングと同様、本会で

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

年度	検査数	再採血 (%)	精密検査依頼数		
			再採血後	直 接	計 (%)
			精密検査 (%)	精密検査 (%)	
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)
2007	18,695	437 (2.34)	30 (0.16)	203 (1.09)	233 (1.25)
計	392,631	6,372 (1.62)	490 (0.12)	1,696 (0.43)	2,186 (0.56)

準備した乾燥ろ紙に妊婦の静脈血を滴下して採取し乾燥する。これが本会の代謝異常検査センターに郵送され、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離サイロキシン (FT₄)、絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 濃度、抗甲状腺抗体の測定が行れる。

[2] 測定項目と cut-off 値

TSH, FT₄, 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 FT₄ で判定する。亢進症は TSH が異常低値をとるので、血清を用いる場合は TSH で検出するが、ろ紙血法では、TSH の測定感度の下限が 0.8 μU/ml であり、このため FT₄ が向いている。なお妊娠初期の亢進症には、hCG によって起こる一過性のもの (gestational transient hyperthyroidism : GTH) があり、大半は治療を要さない。その頻度はバセドウ病より高いため、できるだけ精査に回ることを避ける必要がある。そこでグレーゾーンを設けて再検したのちに精査の要否を判定している。甲状腺機能異常の cut-off 値を表 2 に示す。

抗甲状腺抗体の測定の目的の一つは、hCG 測定と同様、バセドウ病と GTH のどちらの可能性が高いかを知ることである¹⁾。抗体検査のもう一つの目的は、機能異常のスクリーニング本来の目的ではないが、妊娠中に橋本病を見出しおくためである。甲状腺機能に異常のない橋本症では、産後に機能異常をきたすことが少なくないからである。この異常は一過性の場合が多いが、なかに永続するもの、バセドウ病となるものもある。このため抗体陽性者には、産後 3~6 ヶ月目に産科で再度スクリーニングを受けるよう勧めている。

なお近年、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 10 μU/ml を超えた者は即精検としている。さらに最近では、妊婦の TSH の上限値を 2.5 μU/ml にすべきであるとの意見もでてきていることから、2007 年より TSH の再採血基準を暫定的に 10 μU/ml から 5 μU/ml に下げている。

表 2 甲状腺機能異常判定基準

妊 娠 週 数	~ 8	9 ~ 13	14 ~ 20	21 ~
FT ₄ (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

[3] 測定キット

TSH, FT₄ は ELISA 法で、TSH はクレチン TSH ELISA “栄研” (栄研化学社)、FT₄ 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、抗マイクロゾーム抗体をそれぞれセロディア-ATG、-MTC (富士レビオ社) を用いて測定している。hCG は ELISA (自家製) である。

結果の判定から診断治療まで

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²⁾。産科には検査成績とともに、この値と妊娠の時期を考慮して精査の要否を判定した結果が報告される。その際、緊急性があるか否かについて、TSH, FT₄ 値の異常の程度のほか、亢進症の場合は hCG の値を加味して判断して報告している。精査を要するとされた妊婦は、産科で疾患について説明した小冊子が渡され、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。なおこれらの情報が産婦人科にできるだけ早く伝わるよう、精密検査機関からも報告が行く。

2007 年度スクリーニング結果

[1] 妊婦甲状腺機能異常者

2007 年度の受検者数は 18,695 人であった。

1. 検出頻度 (図)

1 次検査で異常と判定されたものは 640 人

(3.42%)で、203人(全体の1.09%)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30例(0.16%)で、最終的に233人(1.25%)が精査勧告となった。2次検査後に異常なしと判定した367人は336人が一過性の亢進症、残り31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 14.8 ± 6.0 週(5~35週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは 22.1 ± 5.9 週(7~39週)、1次検査から遅れること7~8週であった。2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は 20.9 ± 6.9 週(13~36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233人中、指定の精密検査機関を訪れたのは69人(30%)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209例(90%)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13例で頻度は受検者全体の0.07%、1,438人に1人に相当する。亢進症の169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33人で、約567人に1人の頻度であった。今回みつかったバセドウ病の頻度は例年よりやや低く、これに対してGTHはやや高かった。低下症の頻度は2006年度からTSHのcut-offを低くして判定を厳しくしたため、昨年度からやや高くなっている。

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209例中18例(バセドウ病13例中3例、GTH169例中7例、機能低下症33例中8例)であった。バセドウ病のうち1例はなんらかの理由で中絶が行われたが、他は問題がなかった。GTH、低下症は全て満期産であった。なお低下症のうち2人で妊娠高血圧症がみられたが、バセドウ病、GTHでは問題はみられなかった。児

図 妊婦の甲状腺機能スクリーニング状況

(2007年度)

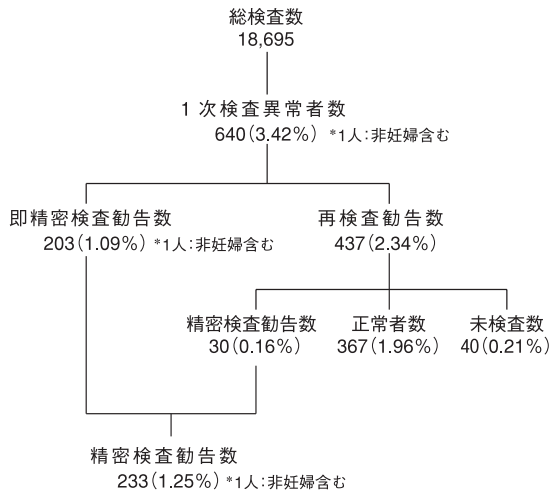


表3 精密検査後の診断結果

(2007年度)

	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	199*	1.06	(1/94)
バセドウ病	13	0.07	(1/1,438)
GTH	169	0.90	(1/111)
不明	17	0.09	(1/1,100)
甲状腺機能低下症	33	0.18	(1/567)
橋本病	16	0.09	(1/1,168)
不明	17	0.09	(1/1,100)
計	232	1.24	(1/81)

*非妊婦1名を除く

の発育に関する情報を得られた21例(バセドウ病4例、GTH7例、低下症12例)の児のうちGTHの1例でsmall (light) -for-date (SFD)であった他はappropriate-for-date (AFD)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の産後

正常機能で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,411人で、甲状腺機能正常者の7.7%であった。これらのうち、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388人(27%)であった。このうち要精査は97人(25%)で、亢進40例、低下57例であった。指定の精密検査機関受診は97人中61人で、このうち23例が亢進症で、うち4例がバセドウ病、残りは無痛性甲状腺炎であった。また61人中の残り38例は低下

症で、このうち5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

1995年からの10年間の成績をまとめた結果でみると、亢進症だった妊婦の80%がスクリーニングの段階でGTHと判定されて、無駄な精密検査を免れており、これは本会でやっているスクリーニングの大きな成果であるといえる³⁾。甲状腺機能異常が妊娠に合併した際にみられる母児の問題がどの程度避けられたかについては、今回は出産時の情報が少なすぎて検討できなかったが、これまでの成績では、バセドウ病に妊娠高血圧が多いほかはバセドウ病、低下症とも通常と差がなく、これもスクリーニングの果たす大きな役割であることがわかる。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12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。また一過性の亢進症以外は児にも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)による新生児の亢進症がある。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と、新生児期に亢進症を発症することがある。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密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に適切な対応ができる。

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⁴⁾。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⁵⁾。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人の妊婦から

出生した子どもの発達指数(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. 検出感度

精密検査を要すると判断されて精査を受けなかった者や診断結果が不明の者を加味しても、バセドウ病の頻度はこれまでの報告より低い。しかしGTHの頻度は報告されているものと変わらず、亢進症の検出感度が低いとは言えない³⁾。バセドウ病の頻度が低かったのは、東京という土地柄、妊娠前にすでに治療を開始していた妊婦が多かったためと考えられる。問題は、精密検査を勧告されたもののうち、GTHであったものがバセドウ病の約3倍近くあることである³⁾。また低下症の頻度も、cut-offを下げ、精査から漏れたものを加味しても、0.2%であり、欧米の頻度2.5%よりかなり低い。これはわが国にヨード不足による低下症がないことも一つの原因と考えられる。TSH値をさらに下げる必要があるのではなかないかの意見もあるが、そうすることの意義は現在不明である。

2. 受診率

これまで精査を要するとされた妊婦が精査を受ける頻度は8割程度だったのに対し、今年度は9割と増加していた。これは産科で精査を行えるところが出てきたためである。このことは妊婦にとって非常に歓迎すべきことで、今後増えることが望まれる。

なお機能は正常だが抗体の結果から橋本病と判断され、産後のスクリーニングを勧告された妊婦についてみると、勧告に従ったものはこれまでと同様に少なく、3割程度であり、改善されていない。産後のスクリーニング検査を受けて異常と判断されて精査を受けた61人の中にバセドウ病が4例、永続性低下症が3例みだされておられ、このことから産後スクリーニングの意義は明らかで、今後産後スクリーニングの意義の理解を深める必要がある。

3. 甲状腺機能異常による流産、妊娠合併症、児の問題

妊娠初期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げないことであ

る。これは妊娠に先立って検査を行うしか防ぎようがない。

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、中枢性低下症が見られており、本症は母体の妊娠27週までの機能亢進状態が関与するとされていることを考えると、より早い時期のスクリーニングが勧められる。

4. バセドウ病とGTHの鑑別，治療上の問題

両者の鑑別は、バセドウ病患者特有のTRAbの測定を行えば両者の鑑別がほぼ100%できるが、ろ紙血による方法は現在のところない。われわれの行っているFT₄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³⁾。現在、妊娠初期に産科を受診する妊婦に対して、受診2回目で検体採取が行われているが、これを初回に行えば、GTH発症前であることが多くなり、バセドウ病の検出率が高くなる。

もう一つの問題は、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%であったものが、産科で精査治療ができるようになった施設が出てきたため、今回10%に減った。今後こうした施設が増えるか、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。ろ紙血を用いた方法は、コストの点で血清による方法より優るので、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。異常をできるだけ早く見出して治療するためにさらに早い時期の検体採取が望まれる。

なお流産をはじめ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。

参考文献

- 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: 妊婦甲状腺機能検査の平成17年度実施成績, 東京都予防医学協会年報 第34号 p.146, 2005.
- 3) Momotani N, et al: Detection of Graves' hyperthyroidism in early pregnancy using dried blood spots. Thyroid 18 (Suppl.): S-89, 2007.
- 4) Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 85: 3975-3987, 2000.
- 5) Liu H, Momotani N, Noh JY, et al.: Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. 1994 Arch Intern Med. 154: 785-787, 1994.