

# 妊婦甲状腺機能検査

## ■検診を指導・協力した先生

落合和彦

東京産婦人科医会会長

北川照男

日本大学名誉教授

小泉邦夫

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

中林正雄

東京産婦人科医会副会長

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内分泌科部長

## ■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。

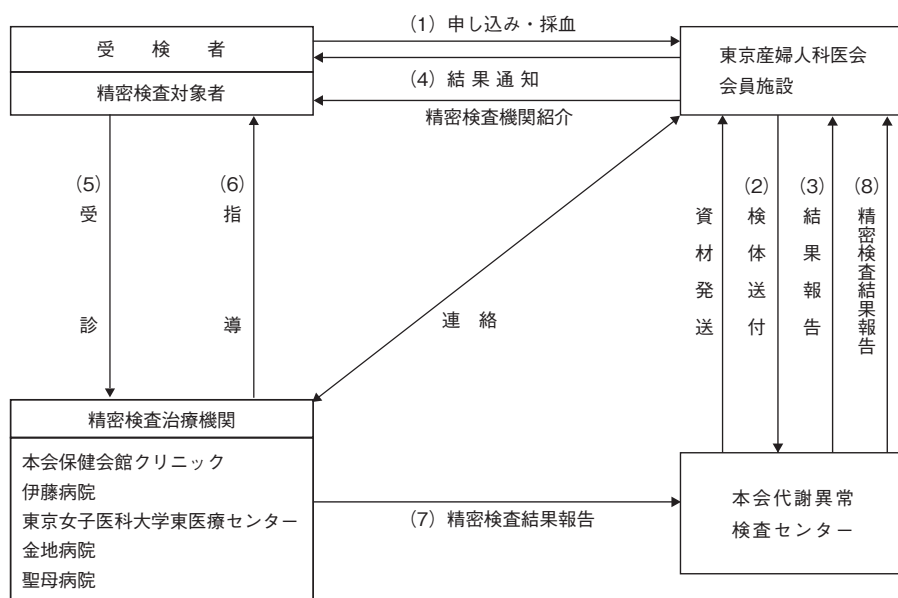
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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、2011（平成23）年4月現在、医会会員でセンターに登録している施設は397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、聖母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部長

## はじめに

妊婦の甲状腺ホルモンの過不足が母児に悪影響を与える可能性があることは、周知のとおりである。また早期発見によりそれを軽減、回避することができることもよく知られている。しかし妊娠初期は、つわりや妊娠悪阻によって、甲状腺機能亢進の症状がマスクされがちである。また、もともと甲状腺機能低下症(低下症)は、著しい場合を除けば症状がはっきりしないことも多い。そのため、これらを見出すためのスクリーニングが必要であることが以前から言われてきたが、そのわりに行っている施設は少ない。この原因として、スクリーニングには経済性が求められること、また妊娠中の甲状腺機能異常の判定と治療に専門的知識と経験が必要であることがあげられる。

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、新生児代謝異常スクリーニングに倣い、乾燥ろ紙血を使った方法でスクリーニングを行っている。本会が対象としているのは、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。2011(平成23)年度までに、検査を受けた妊婦は469,232人となった(表1)。2011年度に検体を送ってきた産婦人科の数は50である。

ろ紙血を用いる利点は、血清によるスクリーニングよりコストが低く済むことであるが、バ

セドウ病を検出する感度の点に問題が残っている。一方血清による測定は、以前より低価格で済むようになってきており、感度も優れている。問題は、ろ紙法より簡便に行えるかどうかであろう。

以下にろ紙血を用いるスクリーニングの方法およ

表1 妊婦甲状腺機能検査年度別実施成績

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)
2008	18,170	219 (1.21)	42 (0.23)	196 (1.08)	238 (1.31)
2009	19,676	272 (1.38)	50 (0.25)	99 (0.50)	149 (0.76)
2010	19,529	250 (1.28)	38 (0.19)	109 (0.56)	147 (0.75)
2011	19,226	194 (1.00)	33 (0.17)	94 (0.48)	127 (0.66)
計	469,232	7,307 (1.56)	653 (0.14)	2,194 (0.47)	2,847 (0.61)

び2011年度の実施成績、改善すべき点、本会でいったスクリーニングの結果と問題点について述べる。また、血清を用いて効率よく行う方法を紹介し、両者の比較を行ってみた。

## ろ紙血を用いるスクリーニング法

### [1] 検体採取法

静脈血を採取し、新生児代謝異常スクリーニングと同様、本会で準備したろ紙に滴下して乾燥し、この検体が本会の代謝異常検査センターに郵送される。

### [2] 測定項目とcut-off値

全検体について遊離サイロキシシン(FT<sub>4</sub>)と甲状腺刺激ホルモン(TSH)の測定を行う。血清を用いる場合は、TSH値のみで低下症と亢進症が検出できるが、ろ紙血法ではTSHの測定感度の下限が0.8μU/mlであるため、亢進の検出にはFT<sub>4</sub>濃度を用いている。表2はcut-off値である。最近、軽度の低下も妊娠の転帰や子どもへの影響があり、治療が必要とされているので、2006年からはTSHの再採血基準を暫定的に10μU/mlから5μU/mlに下げている。

妊娠初期は、治療の必要がない絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の甲状腺刺激作用による一過性亢進症(gestational transient hyperthyroidism: GTH)がバセドウ病より高頻度で起こり、両者の鑑別が重要な時期である。また低下症にも一時的なものがある。そこでスクリーニングの段階でこれらを可能な限り除外する目的で、FT<sub>4</sub>、TSHにグレーゾーンを設け、異常が軽度の場合には再採血して精査の要否を判定している。なお、バセドウ病による亢進症に特異的に検出されるTSH受容抗体(TSH receptor antibody: TRAb)は、現在ろ紙法での測定は不可能なため、FT<sub>4</sub>が高値を示した者については、GTHとの鑑別の一つの目安となるhCGを測定している<sup>1)</sup>。

この他、抗甲状腺抗体を協力5施設の検体について測定していたが、1998年以降は全検体で測定し、抗甲状腺抗体が陽性で、かつTSHが8<μU/mlだった場合は即精検とした。自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病では抗甲状腺抗体が高頻度で検出され

表2 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		

(注) \* 2006年より暫定的に5~に変更、(以前は10)、また>8かつ抗甲状腺抗体陽性の場合は即精検に変更。値はすべて血清表示

るが、GTHではバセドウ病や橋本病の合併がなければ陰性である<sup>1)</sup>。なお抗甲状腺抗体の測定には、橋本病の検出という目的もある。橋本病患者の大半は甲状腺機能が正常で、妊娠結果に影響を及ぼさないが、産後に甲状腺機能異常を示す場合が少なくない。そこで抗甲状腺抗体が陽性であった妊婦には、産後3~6カ月に産科で再度スクリーニングを受けることを勧めている。橋本病患者の産後に起こる機能異常は一過性で、産後1年までには正常に復するが、中に低下症が永続する者や、まれにバセドウ病を発症する者もある<sup>2)</sup>。

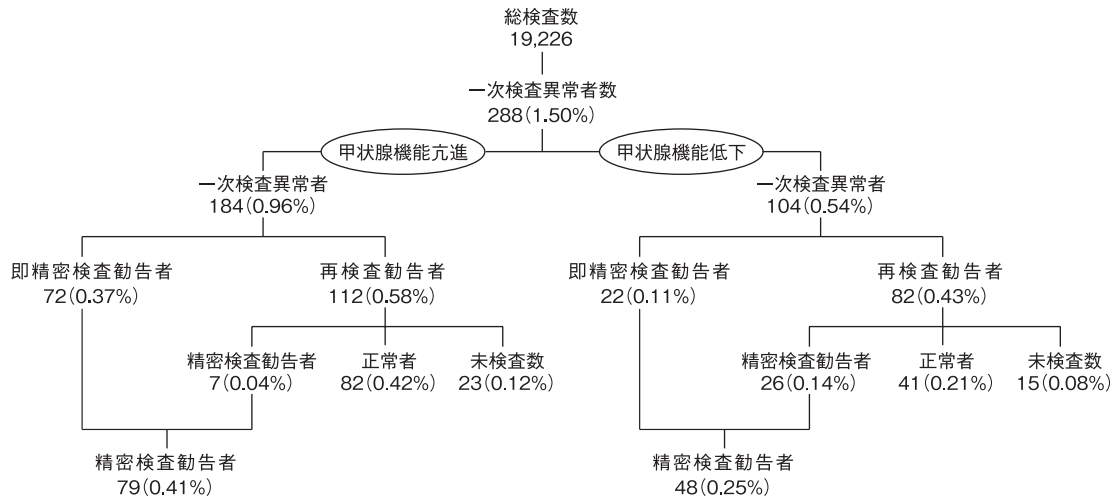
### [3] 測定キット

キットは、TSHはクレチンTSH ELISA“栄研”(栄研化学社)、FT<sub>4</sub>はエンサプレートN-TSH(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社)を用いており、いずれもELISA法である。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。

### [4] 結果の判定、精密検査、診断結果およびその収集

精密検査時の診断基準はこれまでの報告のとおりである<sup>3)</sup>。産科には検査成績とともに精査の要否を判定した結果が郵送される。その際TSH、FT<sub>4</sub>値の異常の程度、また亢進症の場合はhCG値、抗体の有無を加味して緊急性があるか否かを書き添えている。また2010年1月から、特に緊急を要する者について、産科の医師に直接電話でも伝えている。なお精査を要すると判断された妊婦には、産婦人科から、疾患についてわかりやすく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

図 妊婦甲状腺機能異常スクリーニング状況  
(2011年度)



京女子医大東医療センター，金地病院，聖母病院)を紹介されるが，他の施設や産婦人科でも受け入れているところがある。

診断結果と治療内容は，それらの機関から本会に郵送される。なお，産婦人科にこれらの情報ができただけ早く伝わるよう，精密検査機関からも報告が行く。

表3 精密検査後の診断結果

	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	81	0.42	(1/237)
バセドウ病	7	0.06	(1/2,476)
GTH	61	0.32	(1/315)
不明	13	0.07	(1/1,478)
甲状腺機能低下症	46	0.24	(1/417)
橋本病	27	0.14	(1/712)
術後	1	0.01	(1/19,226)
不明	18	0.09	(1/1,068)
計	127	0.66	(1/151)

## 2011年度スクリーニング結果

### (1) 妊婦甲状腺機能異常者

2011年度の受検者数は19,226人であった。

#### 1. 検出頻度(図)

1次検査で異常と判定された者は288人(1.5%)で，そのうち亢進と低下それぞれ72人，22人，計94人(全体の0.5%)が即精検となった。再検査後に精密検査となった者は計33例(0.2%)で，亢進，低下それぞれ7人および26人であり，最終的に亢進79人，低下48人，合計127人(0.7%)が精査勧告となった。2次検査後に異常なしと判定した123人は，82人が一過性の亢進症，残り41人が一過性の低下症であった。

#### 2. 受検時期

スクリーニングの1次検査を受けたのは，受検者全体では13.3±5.9週で，精検を勧告された妊婦が1次

検査を受けた時期は13.9±4.7週(7～36週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは18.6±4.4週(10～31週)，2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は20.5±5.8週(11～34週)で，1次検査からそれぞれ平均で約5週および7～8週かかっていた。

#### 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合計127人中，指定の精密検査機関を訪れたのは55人(43%)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判明したものは112例(88%)であった。

精密検査での診断結果は表3のとおりである。亢進症のうちバセドウ病は7例で頻度は受検者全体の

0.06%, 2,416人に1人に相当する。GTHは亢進症のうち61例で、このうち12例(20%)は抗甲状腺抗体が陽性であり、これらは橋本病患者にGTHが起こったものと考えられた。低下症は46人で、約417人に1人の頻度であった。以前のTSHのカットオフ値 $10\mu\text{U}/\text{mL}$ で切ると、低下と判定されるものは46人中14人で、1,373人に1人である。

## [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

甲状腺機能が正常で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,576人で、陽性率は8.2%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426人(27%)であった。この426人中要精査は81人(19%)で、亢進33例、低下48例であった。この81人中精査を受けたのは69人で、そのうち亢進が29例であり、7例がバセドウ病と判明、残り22例は無痛性甲状腺炎による一過性の亢進であった。69人中の残り40例は低下症または潜在性低下症であった。このうち1年目の機能状態が判明しているのは12例のみであった。なお、産後のクリーニングを受けた時期は、亢進症と判明した例が平均6.3ヵ月、スクリーニングから低下症と判明した例が7.6ヵ月で、産後1年以上たってスクリーニングを受けた者を除くとそれぞれ5.8ヵ月、6.2ヵ月であった。

## 考案

### [1] 現行のスクリーニングの成果

妊婦に甲状腺機能異常が合併した際にみられる母児の問題が、このスクリーニングによってかなり避けられることは、昨年度の年報に記載した通りである<sup>4)</sup>。欧米からは、低下症が母児に及ぼす影響を強調する論文がいくつも出され、米国のガイドラインでは、TSH値の上限を妊娠初期は $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その後は $30\mu\text{g}/\text{mL}$ にすべきとしているが、本会のろ紙法によるスクリーニングで見つかった治療した例の妊娠の転帰や児の発育からみて<sup>5)</sup>、今のところ $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下にする必要があるとは思われないし、ろ紙法の感度からすると無理である。

低下症の頻度は、TSHのcut-off値を下げ、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。低下症の主な原因疾患は橋本病であり、橋本病の頻度は国によって差がないことから、わが国で低下症が少ない原因は、ヨード不足によるものがないためもあると考えられる。

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<sup>6)</sup>。これが事実であれば、1次検査の時期からみて、今のままでは遅いことになる。しかし、わが国の成績で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>7),8)</sup>。事実、本スクリーニングで妊娠10週および16週に著しい低下症と判明して治療した2人の妊婦から出生した子どもの発達指数(DQ)はそれぞれ130および103で、全く問題はなかった<sup>8)</sup>。

### [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

要精査とされながら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、このスクリーニングで見つかるバセドウ病の頻度はこれまで1,000人に1人以下であったが、2011年度はこれよりかなり頻度が低く、GTHの頻度もやや下がっており、この原因は不明である。FT<sub>4</sub>の基準値を見直す必要があるかもしれない。またFT<sub>4</sub>が正常でTSHが低値であるいわゆる潜在性の低下症、つまり亢進の程度がごく軽いバセドウ病が検出できていない可能性もある。ただバセドウ病は妊娠が進むにつれて軽快する場合が少なくないので、これらを見落とすとしても、妊娠経過に影響することはまずないであろう。

これから解決すべき問題は、最終的に要精査となった亢進症のうち、5分の4を占める治療する必要のないGTHをいかに減らすかである。

#### 2. 受診率

スクリーニングを実施する時期はつわり、妊娠悪阻の時期と重なり、これが精査機関への受診率に影響していることが考えられる。そのため、できれば産科で精査することが望まれる。あるいは産科でルー



チンに行っている他の検査に甲状腺機能検査を加え、血清によるスクリーニング法の項で述べた方法で、治療を必要とするバセドウ病を産科で判断して専門家に送るという方法がある。なお、スクリーニングの結果を受けて精査・治療を行っている産科や、血清でのTSHとTRAbを初めからルーチン検査に組み込む産科があり、患者の負担、早期の治療開始という点から好ましい方法である。

受診率が低いのは妊娠中に甲状腺機能に異常のない橋本病と判明した患者である。今回精査に応じた者から判断すると、最終的にバセドウ病と診断された者が7人であった。これを見逃すと育児に影響しかねないし、その後も続くものであり、次の妊娠に影響するということも考えなければならない。また低下症も、継続するとうつ問題を生じかねない。こうしたことから産後のスクリーニングの意義は明らかで、今後これに対する理解を深め、受診率を高くする必要がある。

### 3. 甲状腺機能異常による流産、妊娠合併症、児の問題

本会のスクリーニングの問題点の一つとして、検査の時期が遅く、早期の流産を防げない点があげられる。これには妊娠して初めて産科を訪れた日に検体採取を行うことがある程度の解決にはなるが、産科側からすると問題があることも理解できる。

### 4. バセドウ病とGTHの鑑別、治療上の問題

バセドウ病とGTHの鑑別は、TRAbの測定を行えばほぼ100%可能であるが、前述したように、ろ紙血による測定法は現在のところこれが行えない。われわれはFT<sub>4</sub>濃度、hCG、抗甲状腺抗体、採血時期を考慮してGTHである可能性をある程度推測する方法をとっているが、これには限界がある<sup>5)</sup>。

もう一つの問題は、ことにバセドウ病の場合、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。しかし、妊婦が遠方まで通院するのは容易ではない。日本甲状腺学会のバセドウ病治療のガイドラインでもこうしたことを考慮し、通院が難しければ相談するように勧めている<sup>9)</sup>。しかし、これはもともとpersonal communicationが可能

な関係にないと容易ではなく、これを可能にする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。本会の対応としては、精査勧告となった妊婦が受診しにくい場合に、保健会館クリニックにある甲状腺外来の医師に相談すれば、担当医師が対応することになっているので、利用していただきたい。

### おわりに

甲状腺機能異常を早期に発見して適切に対処すれば、甲状腺ホルモンの過不足による母児の問題を軽減あるいは回避できる。ろ紙血を用いる方法は、コストの面で血清による方法より優るので、検出時期を早めて治療開始を早期にするなどして効率のよいスクリーニングが行われれば、意義が増すことは明らかである。

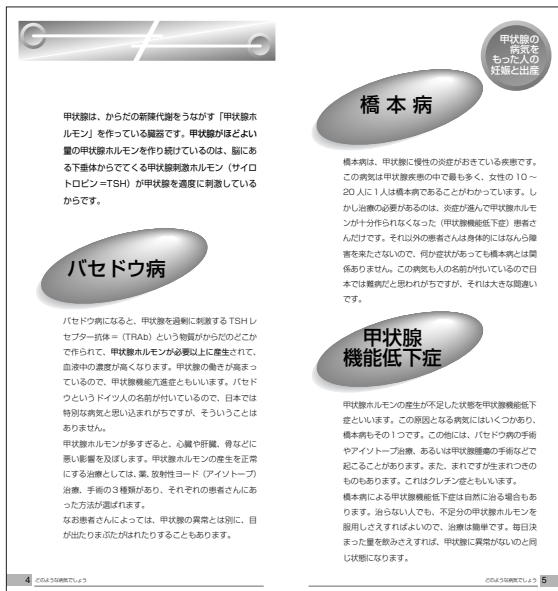
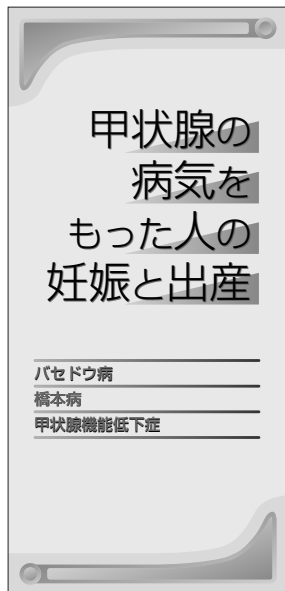
なお、バセドウ病や低下症による諸問題を避けるためには、将来妊娠する可能性のある女性が妊娠前に検査を受けるのが理想である。そうすればhCGの影響がないためGTHを鑑別する必要はなく、バセドウ病をより安価で効率よく検出することができる。また抗甲状腺抗体の測定も行っておけば、橋本病であるか否かも知ることができ、産後の甲状腺異常への対応も適切に行うことができる。

### 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) 日高 洋他：出産後甲状腺機能異常症：モダンフィジシャン23：1092,2003.
- 3) 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.
- 4) 百溪尚子, 伊藤國彦：妊婦甲状腺機能検査の平成22年度実施成績、東京都予防医学協会年報 第39号 p.146, 2011.
- 5) Momotani N, et al: Detection of Graves' hyperthyroidism in early pregnancy using dried blood spots. Thyroid 18 (Suppl.): S-89, 2007.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Momotani N, Iwama S, Momotani K: Neurodevelopment in children born to hypothyroid mothers restored to normal thyroxine (T4) concentration by late pregnancy in Japan: no apparent influence of maternal deficiency. J Clin Endocrinol Metab 97: 1104-1108, 2012.
- 9) バセドウ病薬物治療のガイドライン2011 日本甲状腺学会(編), 南江堂, 東京 2011: 23-134.

東京都予防医学協会の出版物



百溪尚子（本会内分泌科部長）著