

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。

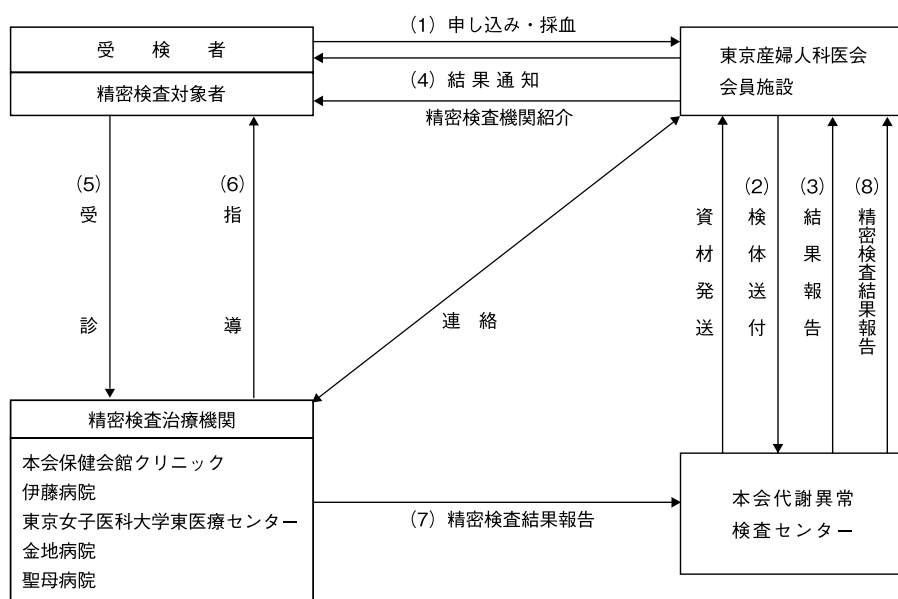
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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（下図）で実施されている。

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、2012（平成24）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(以下、亢進)の症状がマスクされがちである。また甲状腺機能低下(以下、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。このことから、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は明らかである。しかし実際に行っている施設は限られている。これは、スクリーニングには経済性と精度が求められること、また妊娠中、ことに妊娠初期の甲状腺機能の判定と治療には専門的知識と経験が必要であるからである。

東京都予防医学協会(以下、本会)が東京産婦人科医会(以下、医会)の協力で、新生児代謝異常スクリーニングにならない、コストが低くすむ乾燥ろ紙血を使った方法による妊婦のスクリーニングを開始したのは1980年である。2012(平成24)年度までに検査を受けた妊婦は489,287人となった(表1)。対象は、この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。ちなみに2012年度に検体を送ってきた産婦人科の数は50であった。

以下に、ろ紙血を用いるスクリーニングの方法および2012年度の実施成績と問題点につ

いて述べる。また産科で行える血清を用いたスクリーニング法を紹介し、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

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		計 (%)
			再採血後精密検査 (%)	直接精密検査 (%)	
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)
2012	20,055	230 (1.15)	54 (0.27)	82 (0.41)	136 (0.68)
計	489,287	7,537 (1.54)	707 (0.14)	2,276 (0.47)	2,983 (0.61)

と同様、本会で準備したろ紙に滴下して乾燥する。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ン (FT₄) と甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定を行い、機能低下の判定は TSH で行う。またろ紙血法では TSH の測定感度の下限が 0.8 μU/ml であるため、機能亢進の判定は FT₄ 濃度で行う。

妊娠初期は、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機能亢進症 (gestational transient hyperthyroidism : GTH) がバセドウ病より高頻度で見られ、これは基本的に治療の必要がないので、両者の鑑別は重要である。また低下症にもまれに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一過性のものを可能な限り除外する目的で、FT₄、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、バセドウ病に特異的に検出される TSH 受容抗体 (TSH receptor antibody : TRAb) は、現在ろ紙血での測定は不可能なため、FT₄ が高値を示した者については、GTH の場合に著しく高値を示す hCG を測定して鑑別の目安としている¹⁾。

このほか全検体で抗甲状腺抗体を測定している。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に検出されるが、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¹⁾。

また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。橋本病患者の多くは甲状腺機能が正常で、その場合は妊娠結果に影響を及ぼさないが、産後は甲状腺機能異常を示す場合が少なくない。多くは一過性であるが、バセドウ病を発症したり永続性の低下症が残ることもある²⁾。そこで抗甲状腺抗体が陽性であった妊婦には、産後 3~6 ヶ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。

表 2 は cut-off 値である。最近、甲状腺ホルモン不足はごく軽度であっても妊娠の転帰への影響があり、特に抗甲状腺抗体が陽性の場合には治療が必要であると

表 2 判定基準

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

(注) *2006 年より TSH 8 < で抗体陽性の場合は即精密検査
**2006 年より暫定的に変更 (以前は 10)

値はすべて血清表示

されるようになったため、1998 年以降は、TSH が 10 μU/ml を超えた場合を即精検とし、さらに 2006 年からは 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。

[3] 測定キット

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 (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) で測定している。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、セロディア-MTC (富士レビオ社) で測定している。hCG は ELISA (自家製抗体使用) 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³⁾。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、FT₄ 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。なお精査を要すると判断された妊婦は、産婦人科で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るだけ早く伝わるよう、精密検査機関からも報告が行く。

2012年度スクリーニング結果

(1) 検出頻度 (図)

1次検査で異常と判定された者は312人(1.6%)で、そのうち亢進と低下それぞれ59人, 23人, 計82人(全体の0.4%)が即精検となった。2次検査後に精密検査となった者は計54例(0.3%)で、亢進、低下それぞれ7人および47人で、最終的に亢進66人, 低下70人, 合計136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された132人は、63人が一過性の亢進症, 残り69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14.3±3.6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17.9±4.8週(10~34週), 2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は21.8±6.5週(12~34週)で、1次検査からそれぞれ平均で約5週および8~9週経っていた。

(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136人中、指定の精密検査機関を訪れたのは70人(51%)で、その他の機関か

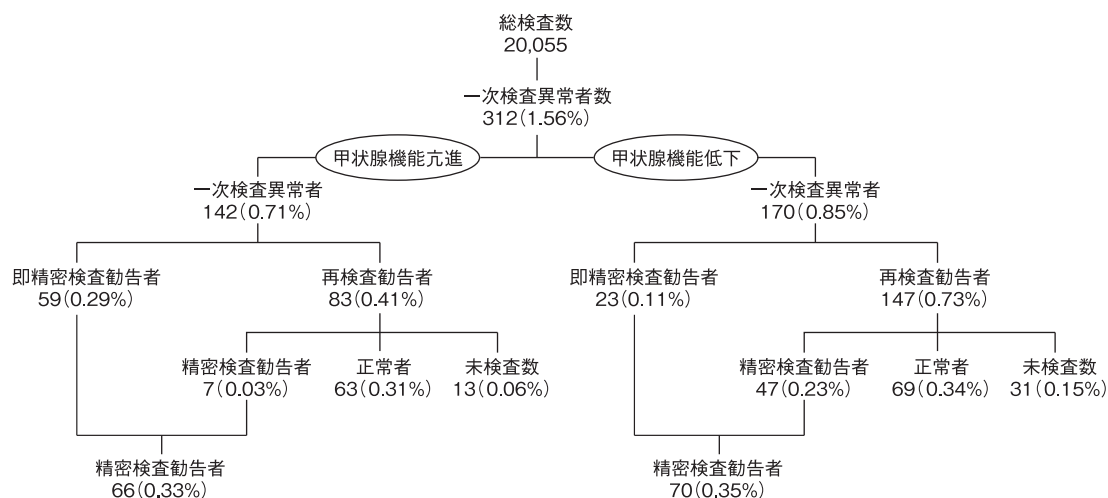
表3 精密検査後の診断結果

	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	66	0.33	(1/303)
バセドウ病	9	0.04	(1/2,228)
GTH	46	0.23	(1/426)
不明	11	0.05	(1/1,823)
甲状腺機能低下症	68	0.34	(1/294)
橋本病	35	0.17	(1/573)
術後	1	0.004	(1/20,055)
不明	32	0.16	(1/626)
非妊婦	2		
計	136	0.68	(1/147)

ら報告のあった者を含めると、精査を受けたことが判明した者は115例(85%)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9例で、頻度は受検者全体の0.04%, 2,228人に1人に相当する。GTHは亢進症のうち46例で、このうち10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68人で、約294人に1人の頻度であった。なお、以前のTSHのカットオフ値10 μU/mLで切ると、低下と判定されるものは68人中9人で、2,228人に1人である。

図 妊婦甲状腺機能異常スクリーニング状況 (2012年度)



[4] 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1,734人で、陽性率は8.6%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373人(22%)であった。この373人中要精査は91人(24%)で、亢進39例、低下52例であった。この91人中精査を受けたのは78人(86%)で、そのうち亢進は35例であり、7例がバセドウ病と判明、残り28例は無痛性甲状腺炎による一過性の亢進であった。78人中の残り43例は低下症または潜在性低下症であった。ただし、このうち1年目の機能状態が判明しているのは12例にとどまった。

産後のスクリーニングを受けた時期は、亢進症と判明した例で平均4.4ヵ月、低下症と判明した例で9.2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いても、それぞれ4.4ヵ月、5.5ヵ月であった。

考案

[1] 現行のスクリーニングの成果

このスクリーニングによって、甲状腺機能異常を合併した妊婦にみられる母児のリスクがかなり避けられることについては、すでに報告した⁴⁾。一方、低下症が母児に及ぼす影響を強調する論文が欧米からいくつも出され、そのため米国のガイドラインでは、TSH値の上限を妊娠第1三半期は $2.5 \mu\text{g/mL}$ 、その後は $3.0 \mu\text{g/mL}$ にすべきとしている。この値はろ紙法の感度を超えている。しかし、本会のろ紙血法によるスクリーニングで見つかって治療した例の妊娠の転帰や児の発育からみるかぎり、今のところ $5.0 \mu\text{g/mL}$ 以下にする必要があるとは思われない。

子どもへの影響として妊婦の低下症が問題にされているのは、生後の精神発達遅延である⁵⁾。これが事実であれば、現行スクリーニングの1次検査の時期からみて、今のままでは遅いことになる。しかし妊娠初期に著しい低下があっても、その後治療すれば発達の遅れはみられない^{6), 7)}。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、問題はなかった⁷⁾。問題は、母体の低下は、軽度でも子どものIQに影響するとの情報が広く信じられて、中絶も行われることがある点である。この誤りが訂正されなければ、妊娠初期に低下症を検出すると、妊娠の継続を断念する結果を招きかねない。正しい知識の普及が急務である。

[2] 現行のスクリーニングの問題点

1. 甲状腺機能異常の検出感度

このスクリーニングで見つかるバセドウ病の頻度は、要精査となって受診しなかった者や診断結果が不明の者を加味しても、これまで報告されているものより低い。GTHの頻度からみて、このスクリーニングによる亢進症の検出感度が低いとは思えないが、潜在性亢進症、つまりFT₄が正常でTSHが低値であるごく軽度の亢進が検出できていない可能性もある。FT₄の基準値やcut-off値を見直す必要があるかもしれない。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、これらを見落としとしても、妊娠経過に影響することはまずないであろうが、バセドウ病は産後に増悪することがあるので、せっかく行ったスクリーニングが無駄にならないように、これらも観察していくことが必要であろう。

なお、低下症の頻度も報告されているものより低い。このように甲状腺機能異常の検出頻度が低い原因としてもう一つ考えられるのは、東京という土地柄、妊娠前にすでに診断されて治療が開始されている妊婦が多い可能性である。

2. 受診率

精査を受けた者は要精査となった者の84%である。受診しない原因としては、つわり、妊娠悪阻の時期と重なっていること、また精査機関が限られていてアクセスしにくいことがある。受診率がさらに低いのは、甲状腺機能に異常がなかった橋本病患者の産後である。育児で忙しかったためであろうが、今回精査に応じた者でも、最終的にバセドウ病と診断された者、永続的

な低下症として治療を要した者がある。これを見逃すと育児に影響しかねないし、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。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る必要がある。

3. 迅速性

本会のスクリーニングの問題点の一つとして、治療開始までが遅れる点があげられる。そのため流早産やバセドウ病に伴う妊娠高血圧症候群を十分防げない可能性がある。これを短縮するには以下の方法が考えられる。

- ①1次検査の時期を早める
- ②検体採取から結果報告までの時間を短縮する
- ③アッセイを毎日行う（現在2日に1回）
- ④精査対象者への連絡を急ぐ。

①は産科医側からすると難しいであろうか。②は今以上の時間の短縮は期待できない。③はそれほどの効果はない。あとは④であるが、本会としては、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。

4. バセドウ病とGTHの鑑別

ろ紙血で亢進症のうち多くを占めるGTHを1次検査の段階で鑑別することは、TRAbの測定ができないために現在は不可能である。そこでわれわれは、FT₄濃度、hCG、抗甲状腺抗体である程度推測する方法をとっている。また検体採取時期がGTHの好発時期か否かも考慮して推定しているが、今回の成績をみてもGTHの妊婦はバセドウ病妊婦の5倍である。

[3] 産科で行える血清によるスクリーニングと現行の

ろ紙血法との比較

血清を用いるスクリーニングは、産科で初回の血液検査に加えてTSHを測定して、高値である場合は低下症として即精査機関に紹介し、低値の場合は健康保険を適用してTRAbとFT₄を測定し、異常者を精査機関に送るという方法である。これによって早期に治療が開始される。この方法では、最も少なく見積もっても4分の3はTSHが正常であるので、TSHのみの検査で済む。多くみても妊婦の4分の1が

TRAb、FT₄の検査を受け、バセドウ病の診断ができて精査機関に送ることになる。このため無駄に精査機関を受診する妊婦はかなり減る。費用の点では、ろ紙血法の場合は施設ごとに異なるので比較は難しいが、血清によるTSH、FT₄測定のコストは近年低くなってきている。

なお、橋本病の産後の甲状腺機能異常をスクリーニングするために、抗甲状腺抗体を受身凝集法で行うことにすると、サイロイドテスト、マイクロゾームテストを妊娠中に行う最初の血液検査に入れておく必要がある。

[4] 治療上の問題

治療が必要とされた場合には、ことにバセドウ病では専門的な知識と経験のある医師が関与する必要がある。実際、妊婦が遠方まで通院するのは難しい。前述したように、この点が妊婦のスクリーニングが広まらない大きな原因となっている。本会では、精査が必要であると判断した者については、これに対応できる指定の精査機関に依頼するという方法をとっているが、実際には、そういう機関に通院するのが容易でない場合が少なくない。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、通院が難しければ知識と経験のある医師に相談するように勧めている⁸⁾。しかしあまり活用されていないと難しいのであろう。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

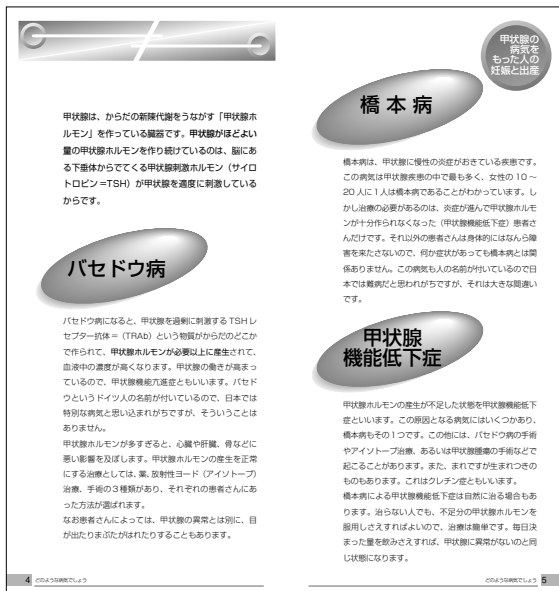
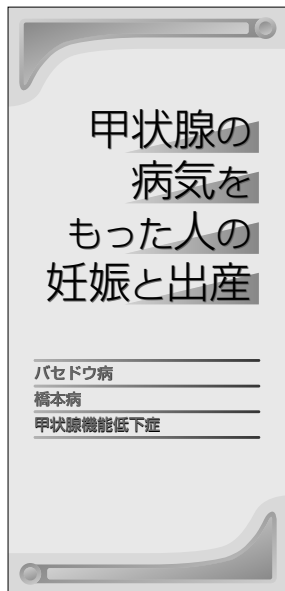
甲状腺機能異常を早期に発見して適切に対処すれば、甲状腺ホルモンの過不足による母児の問題を軽減あるいは回避できることは確かである。ろ紙血を用いる方法は、コストの点で血清による方法より優ることから、産婦人科の医師たちの賛同が得られて続けられ、その結果、バセドウ病や低下症による弊害から妊婦や子どもを守るという役割を果たしてきた。しかし問題点について検討し、改善していく余地がある。

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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 日本甲状腺学会(編)：バセドウ病薬物治療のガイドライン2011。南江堂, 東京, 23-134, 2011.

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