

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

小林重高

東京産婦人科医会会長

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

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（前東京母性保護医協会、以下「医会」）と本会の共同事業として本格的に実施するようになった。

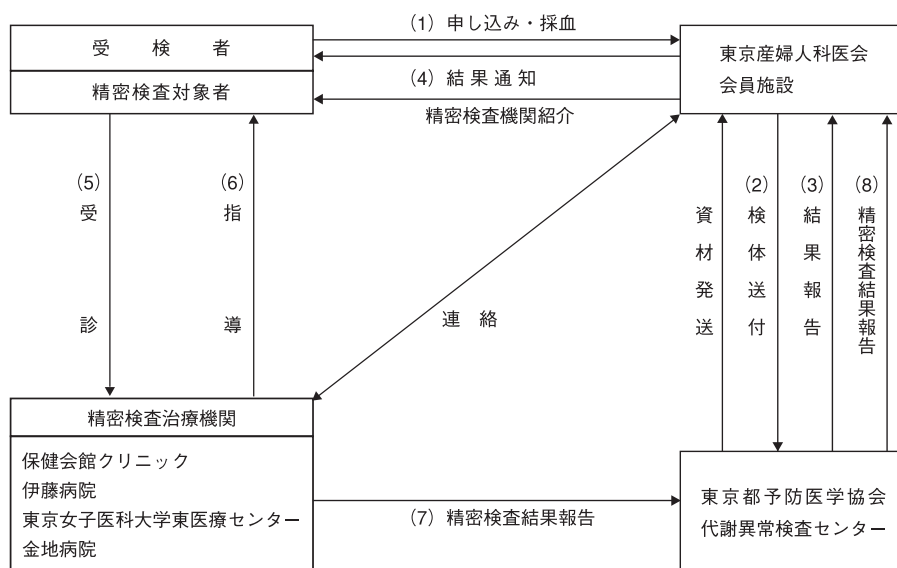
検査の対象者は、東京都内に在住する初めて妊娠した女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に同時に、この検査を受ける。

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、これを乾燥させて東京都予防医学協会（以下「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、2004（平成16）年1月現在、医会会員でセンターに登録している施設は211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、東京都予防医学協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ことになっている。

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およぼすが、早期に発見して対処されればそれを減少あるいは回避することができる。東京都予防医学協会(以下「本会」)は東京産婦人科医会の協力で、1980(昭和55)年12月から乾燥ろ紙血液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、これまでに受検した妊婦は338,104人となった(表1)。このような方法による甲状腺機能の検出は、TSHと抗甲状腺抗体の測定について報告があるが^{1),2)}、妊婦を対象としたスクリーニングは、札幌市で本会と同様の方法で行なわれているのみである。

スクリーニングの方法

[1] 対象

対象は、東京産婦人科医会の会員で、本スクリーニングに賛同する産婦人科を訪れた妊婦で、現在参加している産婦人科は211である。本会で準備した乾燥ろ紙が産婦人科に常備され、妊婦の静脈血が滴下採取される。検体は本会内の代謝異常検査センターに郵送され、TSH、FT₄、hCG濃度、抗甲状腺抗体が測定される。

要精査者には精密検査機関(東京都予防医学協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)を紹介し、そこから診断結果と治療内容が本会に報告され、産婦人科に報告される。産婦人科には精密検査機関からも報告される。

なお甲状腺機能が正常であっても、抗甲状腺抗体が陽性の者は、産後に甲状腺異常を来たす頻度が高いため、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。

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

(1980~2004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)
計	338,104	4,944 (1.46)	414 (0.12)	1,112 (0.33)	1,526 (0.45)

[2] 測定項目とcut-off値

甲状腺機能低下症(以下「低下症」)はTSH値で検出する。ろ紙血によるTSHの測定感度の下限は0.8μU/mlにとどまるため、甲状腺機能亢進症(以下「亢進症」)の判定はFT₄でおこなう。cut-off値を表2に示す。FT₄、TSHそれぞれにグレーゾーンを設け、hCG濃度、抗甲状腺抗体の成績、受検した時期も加味して即精密検査か再採血かが判断される。2003(平成15)年からは妊娠14週以降にFT₄が2.3 ng/dlを超えていた場合は、妊娠初期一過性機能亢進症(GTH)の可能性が低いので、すべて即精密検査とするようになった。1998年以降は、TSHは10μU/mlを超えた者は即精検としている。なおFT₄が基準値を超え、かつ抗甲状腺抗体陽性者は、バセドウ病である場合が高いので、1999年以後はすべて即精密検査としている。

[3] 測定キット

TSH、FT₄はELISA法で、TSHはクレチンTSH ELISA II “榮研”(榮研化学社)、FT₄はエンザプレートN-FT₄(バイエルメディカル社)で測定している。抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体はセロディア-ATG、-MTC(富士レピオ社)が用いられている。hCGはELISA(自家製)である。精密検査での原因疾患の診断基準はこれまでの報告のとおりである³⁾。

[4] 成績の評価

毎年年度末に、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。

2004年度スクリーニング結果

[1] 妊婦甲状腺機能異常者

2004年度の受検者数は16,526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363人(2.20%)で、138人(0.84%)が即精検となった。再検査後に精密検査となったものは12例(0.07%)で、最終的に150人(0.91%)が精査勧告となった。再検査後に異常なしと判定した193人は4人を除き189人が一過性の亢進症であった。

表2 妊婦スクリーニング判定基準

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 検 査	2.3 ~ 4.0	2.5 ~ 4.0	-
TSH (μU/mL)	即精密検査		20 <	
	再 検 査		10 ~ 20	

図1 妊婦の甲状腺機能異常スクリーニング状況(2004年度)

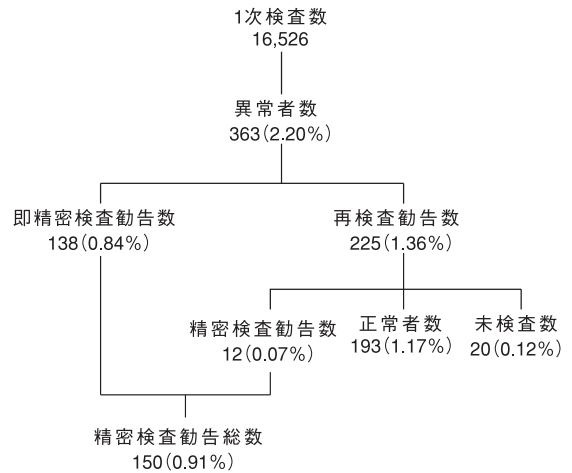


表3 精密検査後の診断結果

	例 数	% (発生頻度)
甲状腺機能亢進症	137	0.83 (1/120)
バセドウ病	14	0.08 (1/1,180)
GTH	100	0.61 (1/165)
不明	23	0.14 (1/718)
甲状腺機能低下症	13	0.08 (1/1,271)
橋本病	7	0.04 (1/2,360)
術後	2	0.01 (1/8,263)
不明	4	0.02 (1/4,131)
計	150	0.91 (1/110)

不明：追跡不明と受診がとぎれ最終診断不明を含む。

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12.7 ± 3.5週(7週~34週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは16.7 ± 3.7週(9~34週)、2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は17.8 ± 2.3週(15~23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150人中、指定の精密検査機関を訪れたのは119例(79%)で、その他の機関から報告のあったものを含めると124例(83%)であった。

診断結果は表3のとおりである。137例の亢進症中バセドウ病は14例であった。この中には精査時のFT₄が7.8ng/dl, TBIIが88.2%という活動性の高いものもあった。頻度は、精査を受けなかった者を考慮すると受検者全体の0.08%, 約1,180人に1人に相当する。100例はGTHで、このうち18例は抗甲状腺抗体が陽性で、橋本病患者にGTHが起ったものと考えられた。低下症は13人で、精査を受けなかった者を考慮すると約1,270人に1人の頻度である。

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33例(バセドウ病8例, GTH18例, 低下症7例)であった。

妊娠の転帰は, バセドウ病の8例中流産1例, 早産3例, GTHでは早産1例, 低下症では全例満期出産であった。今回は妊娠高血圧(妊娠中毒症)はバセドウ病にも見られず, 出産時の異常としてはバセドウ病で前期破水1例, 帝王切開1例, 周産期死亡はなかった。GTHでは帝王切開2例のほか異常なく, 低下症では前期破水が1例あった。

新生児に外表奇形のみられたものはなかった。バセドウ病8例全例の児がappropriate-for-date (AFD)であった。情報の得られたGTH18例中17例がAFD, 残り1例はsmall-for-date (SFD) /light-for-date (LFD)に相当した。低下症で情報が得られたのは7例で、そのうち1例がSFD/LFDで、他はAFDであった。

(2) 甲状腺機能正常の抗甲状腺抗体陽性者

正常機能で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,358人で、甲状腺機能正常者の8.2%であった。

該当する1,358人のうち産後に再スクリーニングを受けたのは302人(22%)であった。このうち要精査は55人(18.2%)で、亢進21例, 低下34例であった。精

密検査機関受診は46人で、このうち21例が亢進症で、1例がバセドウ病, 残りは無痛性甲状腺炎であった。また低下症34例のうち14例が永続性低下症と判明した。

考案

(1) 現行のスクリーニングの成果

一昨年, 米国で甲状腺のエキスパートによる会議が開かれ, 今後の課題の一つとして, 血清を用いるよりはるかにコストのかからないろ紙法で妊婦の低下症を検出する試みが挙げられ⁴⁾, 本会が25年前から行っている方法の有用性が, ここにきて注目されてきている。折りしも昨年, プエノスアイレスで第13回国際甲状腺学会があり, シンポジウムで「妊娠初期妊婦甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症のスクリーニング: 先天性代謝異常のシステムを利用し, ろ紙法で行った成績」を発表する機会を得, 1995年度から2003年度までの成績をまとめた。表4は妊娠の転帰であるが, 早産の率はバセドウ病, 低下症ともGTHと変わらない。バセドウ病でみられた周産期死亡の1例は, 母体にウイルス感染があったもの, 他の1例は妊娠22週になって1次検査が行われ, 治療開始が遅れた例である。分娩時の異常としても, 一般妊婦より高頻度なものはなくて済んでいる。甲状腺疾患合併妊娠で最大の問題であるバセドウ病患者の出産時に起こる「甲状腺クリーゼ」は, スクリーニングで見出された患者の中に全くみられていない。また子宮内発育も一般と変わりがなく, 母体のTRAbによる新生児甲状腺機能異常については, 産科に事前に情報が提供されるため, これまでに対処の遅れた例はない。

児に見られる母体の甲状腺機能の影響としては, 妊娠初期の母体に甲状腺ホルモンが不足した場合,

表4 妊娠の転帰

	(1995~2003年度)					
	総数	満期産	早産	流産	周産期死亡	人工中絶
甲状腺機能低下症	65	58 (89.2%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
バセドウ病	91	81 (89.1%)	8 (8.8%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)
一過性亢進症	105	90 (85.7%)	9 (8.6%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)

総数: 2003年度までに情報が得られたもの。

生後の精神発達に悪影響を残すという見解がある⁵⁾。そうであれば、1次検査の時期からみて現行の方法で低下症を見出すのでは遅い。しかし実際には、著しい低下症が妊娠初期のスクリーニングで見出され、出生する児は一見して異常と分かる程度の発達の遅れがあるはずが、産後、生き生きした子どもを連れて精査機関を訪れることが経験される。現にわが国から報告されているものによると、著しい低下症の時期に妊娠して治療を開始した妊婦では、児に発達の遅れはみられない⁶⁾。つまり妊娠中に低下症が判明して治療が行なわれれば問題はなく、妊婦のスクリーニングの意義はあるということである。

他国の見解がわが国の成績と異なるのは、ヨード摂取量の違いが原因と推定される。現に、ヨード不足が解消されたとされる欧米の国の中に、ヨード摂取が不十分な者が無視できない頻度で存在することが最近の調査で判明してきている⁷⁾。軽度であっても妊婦にヨード不足が続けば、胎児の甲状腺が機能を開始しても甲状腺ホルモンの産生が不足する可能性があり、また胎児甲状腺にヨードが十分蓄えられないで出生し、しかも母体の乳汁中のヨードも不足していると、脳の発育に甲状腺ホルモン不足の影響が最も深刻な影響をもたらす新生児や乳児期に、児自らの甲状腺ホルモンの産生量が不足する可能性がある。米国の専門家もこの可能性を考えて、妊婦のヨード摂取についての調査が行なわれる方向にある。

[2] 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

現行の妊婦スクリーニングの問題点の一つは、1次検査の時期が妊娠初期の終わるころ

である妊婦が多く、その結果、治療開始が妊娠中期になってしまうことが少なくないことで(図2)、表4に示すように、流産率が低いことが物語るように、甲状腺機能異常の関わる流産を防げないことである。またバセドウ病妊婦の妊娠高血圧症の頻度は11%で、一般妊婦より有意に高率であり(表5)、帝王切開の頻度も高かった(表6)。さらに、統計上に現れない程度の頻度ではあるが、新生児の中枢性低下症(central hypothyroidism)も見出されており、母体の甲状腺ホルモン過剰状態が妊娠後半にもおよんでいた証拠であり、無視できない問題である。

産科で検査が遅れるのは、流産で終わると検査が無駄になるため、流産のリスクの高い時期が過ぎてから諸検査を行っていることも原因だと聞く。甲状腺機能異常は、流産に関わるので、妊娠前の検査が理想であるが、現在のところ難しいので、産科受診後できるだけ早い時期に検査することを望みたいが可能であろうか。

図2 一次検査と精密検査時期

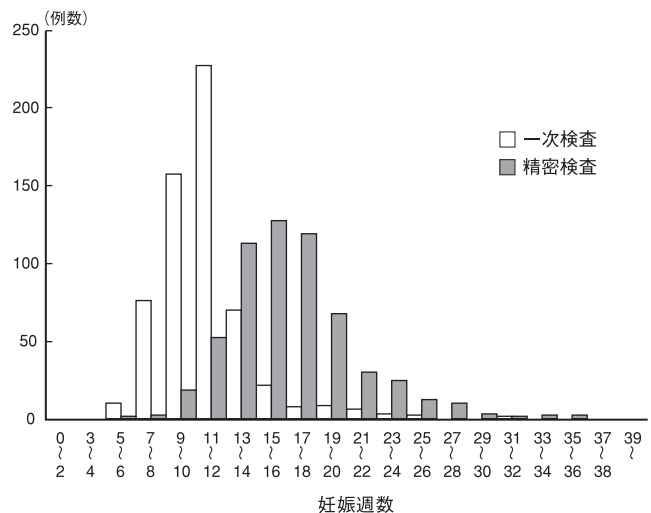


表5 妊娠高血圧の頻度

(1995~2004年度)		
	総数	
甲状腺機能低下症	60	2 (3.3%)
バセドウ病	73	8 (11.0%)*
一過性亢進症	209	3 (1.4%)

*P<0.01, vs 一過性亢進症
※総数は2004年度までに情報が得られた数。

表6 分娩時の異常の頻度

(1995~2004年度)					
	総数	前期破水	出血多量	胎盤早期剥離	帝王切開
甲状腺機能低下症	60	1 (1.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	9 (15.0%)
バセドウ病	73	4 (5.5%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	8 (11.0%)*
一過性亢進症	209	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	9 (4.3%)

*P<0.05, vs 一過性亢進症
※総数：2004年度までに情報が得られたもの。

2. バセドウ病とGTHの鑑別, 治療の問題

バセドウ病に対する治療はできるだけ早く開始する必要がある。しかしバセドウ病とGTHの鑑別に欠かせないTBII (TRAb)の測定は、ろ紙血では不可能であり、スクリーニング段階での確定診断は不可能である。ただFT₄, 抗甲状腺抗体の成績, hCG濃度, 受検した時期を参考にして, バセドウ病の可能性の大小を判定することはできる(表7)。現段階ではこれを根拠に報告書に精査を急ぐ必要性のレベルを書き添えている。

表7 FT₄が高値である妊婦のバセドウ病である確率

可能性のレベル	FT ₄ (ng/dL)	抗体*	HCG	妊娠週数
非常に高い			< 50,000IU/L	16 ≤
	4.0 ≤	+		
かなり高い	< 4.0	+		
かなり低い	4.0 ≤	-		
非常に低い	< 4.0	-		

*抗サイログロブリン抗体, 抗マイクロゾーム抗体

治療に関しては, 低下症は容易であるが, バセドウ病の場合は専門的な知識と経験が必要なことが少なくないので, 施設に限られるという問題がある。妊婦が通院しやすいように, 可能な施設を増やす必要がある。

3. 精査を受けない妊婦の問題

精査を勧告しても受診しない者があるのは, 自覚がないために異常であることが納得できない場合や, バセドウ病や橋本病を「難病」と誤解し, 診断されたくないという場合もあると思われる。後者については, 疾患についてわかりやすく解説したパンフレットを報告書に添え, 対象者の手に渡るようにして解決されてきている。妊婦の受診を阻む原因にはこの他に, 妊娠初期の妊娠悪阻による体調不良があるのは当然であろう。また家事, 育児, 仕事にも従事している場合が多く, 時間的に精査機関を受診しにくいことが挙げられる。精査施設を増やすことには限度があるので, どこでも同じレベルの対処ができるようにする必要があり, それには専門医と情報交換のできる医療連携システムが必要である。

なおスクリーニングには抗甲状腺抗体検査が含まれており, 甲状腺機能に問題がなくても抗甲状腺抗体が陽性である妊婦は, 橋本病を有していると診断できる。こうした妊婦は, 50~70%の確率で産後に機能異常を来たすはずである。多くは一過性であるが, 永続性低下症やバセドウ病の場合もある。そこで自覚症状がなくても少なくとも産後の6ヵ月目に一度は再度スクリーニングを受けることを勧めているが, 実際に受検するのは3割にとどまっている。産後のスクリーニングの意義をさらに啓発することが必要である。

おわりに

スクリーニングで発見して対処すれば, 機能異常に伴う母体と胎児の問題を回避できていることは明らかである。現在都内でスクリーニングを受けているのは, 全出産数の10%程度である。血清による検査よりコストが低く済むろ紙法によるスクリーニングを, できるだけ多くの妊婦が受検することが望ましいが, 現行のスクリーニングには問題点も残しているため, それを解決する努力も必要である。なおバセドウ病や低下症は, 子づくりばかりでなく社会や家庭生活におよぼす影響も無視できない。他の年齢層と比較してバセドウ病の発症頻度が高く, 妊娠出産という仕事を担う20~30歳代の女性については, できれば妊娠前にスクリーニングが行なわれることが望まれる。

謝辞

伊藤病院: 伊藤公一先生, 吉村 弘先生, 鈴木絹子氏, 金地病院: 山田恵美子先生に協力をいただきました。

文献

- 1) Hofman LF, Foley TP Jr, Henry JJ, Naylor EW. Assays for thyroid-stimulating hormone using dried blood spotted filter paper specimens to screen for hypothyroidism in older children and adults. J Med

- Screen 10 : 5-10, 2003.
- 2) Hofman LF, Foley TP Jr, Henry JJ, Naylor EW. The use of filter paper-dried blood spots for thyroid-antibody screening in adults. *J Lab Clin Med* 144 (6) : 307-312, 2004.
 - 3) 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.
 - 4) American Thyroid Association Statement on Early Maternal Thyroidal Insufficiency : Recognition, Clinical Management and Research Directions. *Thyroid* 15 : 77-79, 2005.
 - 5) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, O' Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341 : 549-555, 1999.
 - 6) 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.
 - 7) Hollowell JG, Staehling NW, Hannon development. *N Engl J Med.* 341 : 601-602. WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, DeLozier DM, Jackson RJ. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications : iodine excretion data from national health and nutrition examination surveys. *J Clin Endocrinol Metab.* 83 : 3401-3408, 1998.