

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。

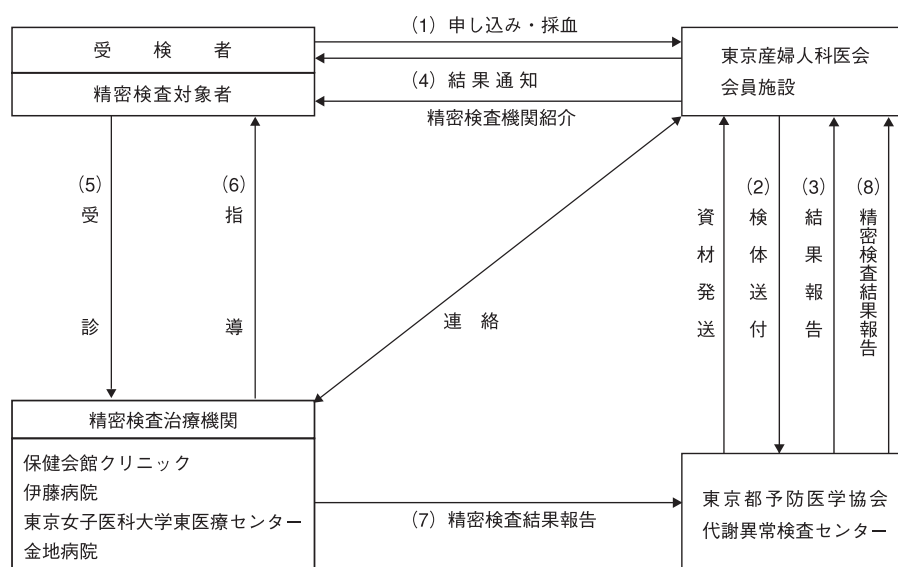
検査の対象者は、東京都内に在住する初めて妊娠した女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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、2005（平成17）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、母児に直接・間接に悪影響を及ぼす。しかし早期に発見して対処すれば、これを軽減、回避することが可能である。こうしたことから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、先天性代謝異常のスクリーニングのシステムを利用した妊婦甲状腺機能異常のスクリーニングを行い、成果を上げてきた。開始したのは1980(昭和55)年12月からで2006(平成18)年3月末までに受検した妊婦の総数は355,770人である(表1)。なお橋本病は、産後に甲状腺異常をきたす頻度が高く、中にはバセドウ病や永続性の甲状腺機能低下症(低下症)もあるので、甲状腺機能に異常がなくても抗甲状腺抗体陽性の妊婦には、産後に再度スクリーニングを勧告している。

スクリーニングの方法

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医を訪れた妊婦が対象である。現在参加している産婦人科は201である。このうち2005年度に検体が送られてきたのは62施設であった。産婦人科には本会で準備した乾燥ろ紙が常備され、先天代謝異常のスクリーニングと同様、妊婦の静脈血をこれに滴下して採取する。こ

の検体が本会内の代謝異常検査センターに郵送されて、TSH、FT₄のほかに、甲状腺機能亢進症(亢進症)がバセドウ病によるものである可能性が高いか、あるいはhCGによる一時的なもの(GTH)であるかを知る目的で、hCG濃度、抗甲状腺抗体が測定される。

TSH、FT₄値がcut-offレベルを越え、精査と判断された者には、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)を紹介し、そこから本会に診断結果と治療内容

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

(1980~2005年度)

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)
計	355,770	5,307 (1.49)	424 (0.12)	1,228 (0.35)	1,652 (0.46)

が報告されたのち、産科に報告される。なお産婦への報告が遅れることがないように、精密検査機関からも報告される。

なお橋本病の産後の甲状腺異常を検出する目的で、TSH、FT₄が正常で抗甲状腺抗体陽性の妊婦は、産後3～6ヵ月目に産科で再度甲状腺機能異常のスクリーニングを受けるよう勧告される。

低下症はTSH値で検出する。亢進症ではTSHが低値をとるが、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、亢進症の有無の判定はFT₄でおこなう。

表2はFT₄とTSHのcut-off値である。軽度かつ持続しないものは問題がないため、両者ともグレーゾーンを設け、即精密検査と再採血に分けられる。亢進で精査が必要とされた場合は、hCG濃度、抗甲状腺抗体の成績、受検した時期も加味して、バセドウ病の可能性が高いか否かを推定し、それに亢進がどの程度かを考慮して、精査を急ぐか否かが報告書に記載される。

測定キットは、TSH、FT₄はELISA法で、TSHはクレチンTSH ELISA II“栄研”（栄研化学社）、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、-AMC（富士レビオ社）が用いられている。hCGはELISA（自家製）である。

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、産後の甲状腺機能異常の発症の有無とその病態について、精検機関から情報を得て、本スクリーニングの意義を検討している。

2005年度のスクリーニング結果

(1) 妊婦甲状腺機能異常者

1. 検出頻度 (図1)

2005年度の受検者17,666人のうち479人(2.71%)が1次検査で異常と判定された。このうち116人(受検者全体の0.66%)が即精検と判断され、2次検査後に精密検査となった10例(0.06%)を合わせると、最終

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 (2005年度)

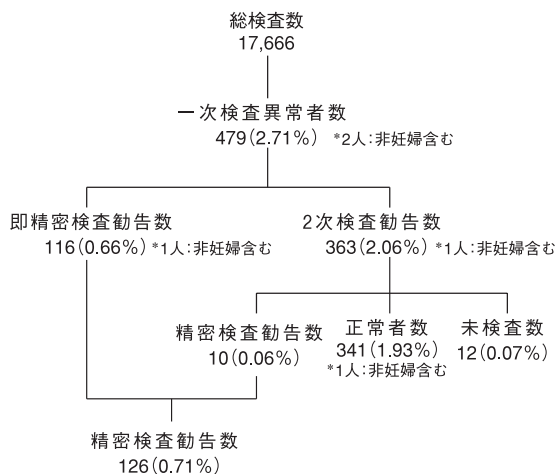


表3 精密検査後の診断結果

	例 数	% (発生頻度)
甲状腺機能亢進症	115	0.65 (1/154)
バセドウ病	13	0.07 (1/1,359)
GTH	79	0.45 (1/224)
不明	23	0.13 (1/768)
甲状腺機能低下症	11	0.06 (1/1,606)
橋本病	6	0.03 (1/2,944)
術後	1	0.01 (1/17,666)
特発性粘液水腫	1	0.01 (1/17,666)
不明	3	0.02 (1/5,888)
計	126	0.71 (1/140)

的に126人(0.71%)が精査勧告となった。2次検査で異常なしと判定した341人中338人は1次検査でFT₄が高値であった妊婦で、残り3人は1次検査でTSHが高値であった。

2. 受検した時期

精査を勧告された妊婦が1次検査を受けた時期は13.1±5.4週(4週～35週)であった。また即精検とされた者が精査を受けたのは18.3±5.2週(8～33週)、2次検査後に精査を受けた妊婦が精査を受けた時期は16.6±2.8週(12～21週)であった。

3. 精密検査の診断結果と疾患の頻度

精密検査機関での原因疾患の診断基準はすでに報告した通りである¹⁾。精査を勧告された妊婦126人中、指定の精密検査機関を訪れたのは94例(75%)で、その他の機関から報告のあったものを含めると101例(80%)で診断結果の情報が得られた。

表3に診断結果を示す。115例の亢進症のうちバセドウ病と診断されたのは13例であった。全員が精査を受けたとすると、バセドウ病の頻度は受検者全体の0.09%、約1,100人に1人に相当する。因みにこのうち精査時に疾患活動性が最も高かったのは、FT₄が8.0ng/dl、TRAb(TBII)が51.7%であった。亢進症のうちバセドウ病を除いた102例の中で、そのうちの79例は一過性の亢進症、すなわちGTHであり、このうち23例(29.1%)は抗甲状腺抗体が陽性であった。これは橋本病患者にGTHが起ったものと考えられる。亢進症の残り23例は原因が不明であった。一方、低下症は11人で、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1,260人に1人の頻度であった。

4. 妊娠経過、母児の状態

妊娠の転帰および出産時・新生児の情報を得られたのは、精査を受けた者101人のうち30人(バセドウ病13例中9例、GTH79例中17例、低下症11例中4例)であった。

妊娠の転帰は、全例満期出産であった。妊娠高血圧(妊娠中毒症)はバセドウ病9例中1例、GTH17例中1例のみでみられ、低下症14例にはみられなかった。出産時の異常としてはGTHで前期破水が1例みられたのみであった。なおバセドウ病の2例、GTHの1例が帝王切開による出産であった。

新生児に外表奇形のみられたものはなかった。また全員 appropriate-for-date (AFD) で出生した。

(2) FT₄、TSHに異常のない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1,465人で、甲状腺機能正常者の8.4%であった。1,465人のうち産後に再スクリーニングを受けたのは298人(20%)であった。このうち要精査は63人(21.0%)で、亢進28例、低下35例であった。精査機関を受診した

のは63人中50人で、このうち21例が亢進症であり、この21例のうちの2例がバセドウ病と判明した。また残り19例は無痛性甲状腺炎によるものと思われる一過性のものであった。低下症と判断された29例のうち7例が永続性であることが判明した。

考案

(1) 現行のスクリーニングの成果

2005年度の成績も、これまでと同様、要治療とされて治療された妊婦における妊娠の転帰は良好であり、頻度からみると、甲状腺機能異常の影響による分娩時の異常もみられていない。甲状腺疾患合併妊娠で最大の問題であるのは、バセドウ病患者の出産時に起こる「甲状腺クリーゼ」であるが、スクリーニングで見つかった患者にはこの11年間起こっていない。また子宮内発育も一般と変わりがなく、胎児に母体の疾患による明らかな影響はみられない。バセドウ病母体のTRAb抗体が関与する新生児甲状腺機能異常は、妊娠中に予測して産科に事前に情報が提供されるため、対処の遅れた例はない。このように、これまで甲状腺機能異常が関与する母児の問題として知られているもののほとんどが防いでいる。

妊婦の低下症で近年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²⁾。これが事実であれば、1次検査の時期が平均13週であることからみて、現行の方法で低下症を見出して治療を開始するのでは遅いことになる。しかし実際には、著しい低下症が妊娠初期に存在し、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^{3), 4)}。実際、2002年度および2003年度の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発達指数(DQ)を調べたが、それぞれ130および103であった。

(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、妊娠合併症、児の問題
毎回述べていることであるが、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ある。そのため甲状腺機能異常が原因となる流産を防ぐことができない。妊娠の早期に多い流産を防ぐには、妊娠に先立って検査を行う必要がある。流産した例に甲状腺機能異常が多いか否かを、米山産婦人科の別所俊夫先生のご協力で検討しているところである。

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。われわれは2006年、第77回アメリカ甲状腺学会で、1995年度から2004年度までの10年間のスクリーニングの成績をまとめて報告したが、それによると、治療を行なった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。これは母体の妊娠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。これらを防止するには、できるだけ早い亢進症の治療開始が必要である。

2. バセドウ病とGTHの鑑別、治療の問題

hCGによる一時的な亢進症は、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、バセドウ病とこの種の亢進症の鑑別は重要である。それにはTRAb抗体の測定が欠かせないが、いまのところろ紙血では行えないので、スクリーニング段階での確定診断は不可能である。そこで、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している。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対応している。

治療上の問題としては、バセドウ病の場合は専門的な知識と経験が必要で、どの施設でも対処できるわけではないということがある。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20%に

も上るのは、対応できる専門家が遠方で、通院が困難なことが一因であろう。精査施設を増やすことには限度があるのであれば、どこでも同じレベルの対処ができるようにするために、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

スクリーニングに求められるものは効率よく検出できること、その後の対応が適切であることのほか、コストが納得できるものであることである。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が、妊婦甲状腺機能異常のスクリーニング法に以上の条件を満たすものがないため、現在確立した方法はない。ろ紙を用いた方法は、コストの点では血清による方法に勝ることは明らかで、低下症の検出法として米国で注目されてきている⁷⁾。しかし実際には非妊婦を対象にしたTSHと抗甲状腺抗体の測定の報告があるのみ^{5), 6)}、妊婦を対象としたものは、本会のもののほかには札幌市で行なわれているだけである。

ろ紙法の弱点として、バセドウ病を確実に診断できないことがあるが、精査の段階での専門家の関与でリスクの多くが回避できている。問題は、初回の検査の時期が遅く、バセドウ病に伴う妊娠高血圧症候群を十分防げていないことである。

なお妊娠してからの検査では防げない流産の問題を解決するには、妊娠する可能性のある女性を対象に検査を行うことが必要である。妊娠前であれば、hCG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あわせて行っておけば、産後にバセドウ病や低下症が発症しうる橋本病も診断できる。

文献

- 1) 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.

- 2) Haddow JE, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341: 549-555, 1999.
- 3) Liu H, et al. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. *Arch Intern Med.* 154:785-787, 1994.
- 4) Radetti G, et al. Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatr* 52:691-698, 2000.
- 5) Hofman LF, et al. 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.
- 6) Hofman LF, et al. The use of filter paper-dried blood spots for thyroid-antibody screening in adults. *J Lab Clin Med* 144 (6) :307-312, 2004.
- 7) American Thyroid Association Statement on Early Maternal Thyroidal Insufficiency: Recognition, Clinical Management and Research Directions.