

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
- 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。

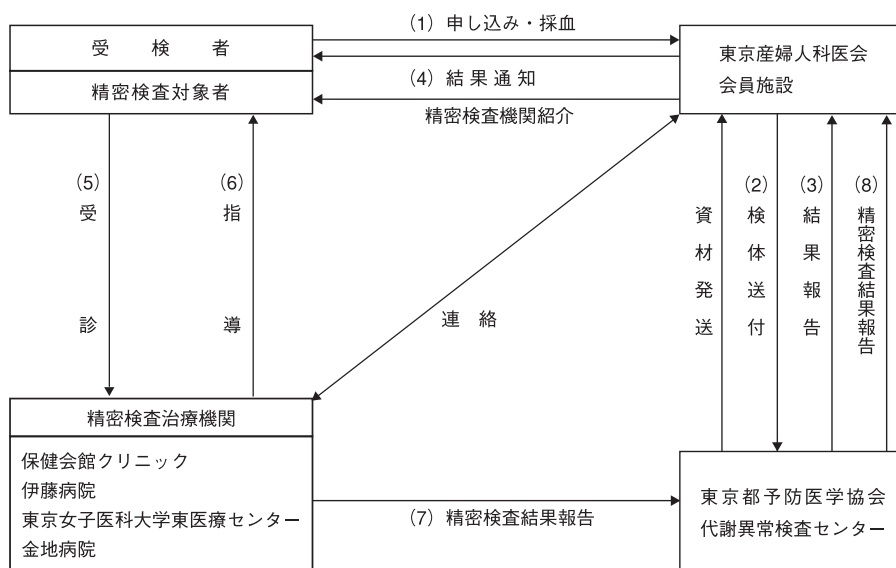
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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、2008（平成20）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

甲状腺ホルモンの過不足は、直接、間接に胎児への障害となりうる。しかし早期に発見して対処すれば、その悪影響を減少あるいは回避することができるし、その方法は現在ほぼ確立している。こうしたことから、妊婦甲状腺機能異常のスクリーニングの必要性は広く認識され、実際に試みている施設も少しずつ増加しているようである。しかしその数はなお限られており、スクリーニングに経済性が求められることがこの原因の一つである。

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って乾燥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行ってきた。この方法は、血清による測定よりコストが低く済む。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た妊婦である。スクリーニングを開始した1980(昭和55)年12月から2008(平成20)年度までに、検査を受けた妊婦は410,801人となった(表1)。以下にスクリーニングの方法と2008年度の実施成績を述べる。

スクリーニング方法

(1) 検体採取法

2008年度に検体を送ってきた産婦人科の

数は56であった。妊婦から採取した静脈血は、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する。これ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

測定を行うのは甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

(1980～2008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)
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)
計	410,801	6,591 (1.60)	532 (0.13)	1,892 (0.46)	2,424 (0.59)

サイロキシシン (FT₄), 絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 濃度, 抗甲状腺抗体である。TSH, FT₄, 抗甲状腺抗体は全検体で測定される。TSH濃度, FT₄濃度はそれぞれ甲状腺機能低下(低下)症, 甲状腺機能亢進(亢進)症の検出に用いられる。血清を用いる場合は, 亢進症, 低下症とも TSH 値のみで検出可能であるが, ろ紙血法では TSH の測定感度の下限が 0.8μU/ml であるため, 亢進による TSH の異常低値の検出が不可能である。亢進の検出に FT₄ 値を用いているのはこのためである。なお妊娠初期には, hCG の甲状腺刺激作用で起こる一過性の亢進症 (gestational transient hyperthyroidism : GTH) があり, その頻度はバセドウ病より高いため, できるだけ無駄な精査が行われることを避ける必要がある。GTH は治療を要するほど著しい亢進となることがほとんどないからである。また低下症にも稀に一時的なものがある。そこで精査を要さない例をスクリーニングの段階でできるだけ除外するために, 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。甲状腺機能異常の cut-off 値を表 2 に示す。

hCG は, バセドウ病と GTH のどちらの可能性が高いかを知る目的で測定される¹⁾。抗甲状腺抗体測定の目的もこれと同様である。GTH では, 橋本病患者に発症した場合を除き, 抗甲状腺抗体は陰性である¹⁾。一方バセドウ病では橋本病と同様に抗甲状腺抗体が高頻度に陽性となる。なお抗体検査には目的がもう一つある。それは橋本病の検出である。この抗体が陽性で甲状腺機能に異常がない場合は橋本病であり, 本症は機能が正常であれば妊娠結果に影響を及ぼさないが, 産後に機能異常をきたすことが少なくない。この機能異常は, 通常は一過性で産後 1 年までには正常に復するが, なかに低下症が永続するものや, まれではあるがバセドウ病となるものがある。このため妊婦のスクリーニングで橋本病と判断された者には, 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

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	

(注) *2006 年より暫定的に変更 (以前は 10) 値はすべて血清表示

年以降は, TSH は 10μU/ml を超えた者は即精検とし, 2006 年より TSH の再採血基準を暫定的に 10μU/ml から 5μU/ml に下げている。

[3] 測定キット

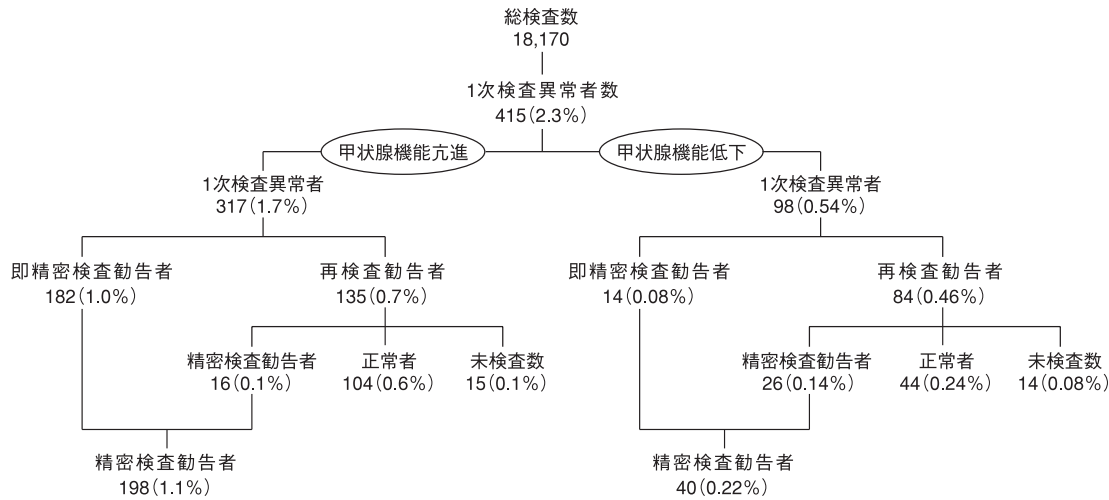
TSH, FT₄ は ELISA 法で, TSH はクレチン TSH ELISA “栄研” (栄研化学社), FT₄ はエンサプレート N-TSH (バイエルメディカル社) で測定している。抗甲状腺抗体は, 抗サイログロブリン抗体, 抗マイクロゾーム抗体をそれぞれセロディア-ATG, -MTC (富士レビオ社) を用いて測定している。hCG は ELISA (自家製) である。

[4] 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精査の要否を判定した結果が報告される。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, バセドウ病の可能性が高いか否か, 緊急性があるか否か書き添えている。精査を要すると判断された妊婦には, 本会で作成している疾患について説明した小冊子が産婦人科から渡され, 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。なお他の施設や産婦人科でも精査を行っ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, 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。

図1 妊婦甲状腺機能異常スクリーニング状況
(2008年度)



2008年度スクリーニング結果

[1] 妊婦甲状腺機能異常者

2008年度の受検者数は18,170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415人(2.3%)で、亢進と低下を併せて196人(全体の1.1%)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計42例(0.2%)で、最終的に合計238人(1.3%)が精査勧告となった。2次検査後に異常なしと判定した148人は104人が一過性の亢進症、残り44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次検査を受けた時期は、受検者全体では136±0.6週で、精検を勧告された妊婦が1次検査を受けた時期は145±4.6週(5~38週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは20.8±4.5週(9~37週)であり、1次検査から平均で約6週かかっていた。なお2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は20.8±6.8週(12~37週)でほぼ同じであった。

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合計238人中、指定の精密検査機関を訪れたのは78人(33%)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

表3 精密検査後の診断結果

(2008年度)			
	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	176	0.97	(1/103)
バセドウ病	14	0.08	(1/1,298)
GTH	161	0.88	(1/113)
不明	1	0.01	(1/18,170)
甲状腺機能低下症	36	0.20	(1/505)
橋本病	16	0.09	(1/1,136)
術後	1	0.01	(1/18,170)
不明	19	0.10	(1/856)
計	212	1.17	(1/86)

確実だったものは212例(89%)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14例で頻度は受検者全体の0.08%、1,298人に1人に相当する。亢進症の161例はGTHで、このうち20例(12%)は抗甲状腺抗体が陽性であり、これらは橋本病患者にGTHが起ったものと考えられた。低下症は36人で、約505人に1人の頻度であった。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、以前よりやや高くなっているが、この36人中以前のcut-offで低下と判定されるものは10人で、1,817人に1人である。

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

が得られたのは精査を受けた212例中28例(バセドウ病14例中5例, GTH161例中11例, 機能低下症36例中12例)であった。バセドウ病では1例流産, 1例妊娠高血圧症候群があり, 流産例は妊娠12週でスクリーニングを受けて判明した著しい亢進症を伴った例であり, 15週には治療が始まったが, 流産したのは実はスクリーニングを受ける2日前であった。妊娠高血圧症候群を伴った例は亢進の程度は軽く, 妊娠12週には治療が始まっており, 亢進が関与したとは思われなかった。流産はGTHにも1例あり, 時期は16週で, 原因は不明である。低下症は全て満期産であったが, 3例に帝王切開が行われていた。帝王切開の適応は, 骨盤位と狭骨盤が1例ずつで, もう1例の理由は不明であるが, 低下の程度はごく軽度であり, 疾患との関係はなかったと考えられる。児の発育に関する情報を得られた25例(バセドウ病4例, GTH9例, 低下症12例)の児は全て週数相応の体重(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1,438人で, 甲状腺機能正常者の80%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353人(25%)であった。このうち要精査は95人(27%)で, 亢進41例, 低下54例であった。精査を受けたのは95人中75人で, このうち29例が亢進症で, うち5例がバセドウ病と判明, 残り23例は無痛性甲状腺炎による一過性の亢進, 他の1人は診断が確定できなかった。75人中の残り46例は低下症または潜在性低下症であり, このうち1年目の機能状態が判明しているのは29例である。この29例中23例は正常機能となり, 他の6例(21%)は潜在性低下が持続, あるいは治療によって正常を維持している。なお16例は1年目までの機能が追跡できなかった。スクリーニングを受けた時期は, 亢進症例では平均39ヵ月であったのに対し, 低下症例は62ヵ月であった。このことは, 低下症例がもっと早くスクリーニングを受ければ, 亢進の時期がつかまったものが

多かったのではないかと考えられ, このことが低下症例の方が多かった原因と考えられる。

考案

[1] 現行のスクリーニングの成果

以前にも述べたように, 1995年からの10年間の成績をまとめた結果からみると, 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, これは本会で行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⁾。ただし今年度は再採血後に正常と判定されたGTHが105人で例年よりかなり少なく, 161人が要精査となり, この傾向は2006年度からみられ, 原因は不明である。

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, 今回の限られた例数では検討できないが, これまでの成績では, バセドウ病に妊娠高血圧症候群が多いほかは一般妊婦と差がなく, 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, これはこのスクリーニングが開始されて以来みられていない。

新生児に生じる唯一の問題は, バセドウ病母体から移行するTSH受容体抗体(TRAAb)による亢進症であったが, 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査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ています。

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14~15週であることからみて, 今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⁾。事実, 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人の妊婦が

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

要精査とされながら精査を受けなかった者, 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1,000人に1人程度である。しかしGTHは報告されている頻度と変わらないので, このスクリーニングによる亢進症の検出感度が低かったとは思えない³⁾。東京という土地柄, 医師にアクセスが容易で, 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に, この程度の頻度であった可能性があり, 他の地域ではこれより多く見いだされる可能性がある。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よりかなり多いことで, 無駄な精査が除外できないことである。

低下症の頻度は, 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。一般に低下症の主な原因疾患は橋本病であり, この頻度は国によって差がないことから, 低下症が少ない原因はわが国にヨード不足がないためと考えられる。

2. 受診率

妊娠初期はつわり, 妊娠悪阻の時期と重なり, これが受診率を低くしている原因の一つと考えられる。産科で精査を受けられるようになることが理想であるが, これには知識の標準化が課題である。ただ, 精査を行えるようになった産科病院もあり, 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。この場合に問題なのは亢進症の鑑別診断であるが, 本会クリニック甲状腺外来担当医師まで問い合わせただいて, これにご協力したいと考える。

なお機能が正常で, 橋本病であった者についてみると, 勧告にしたがって産後のスクリーニングを受けた者は4人に1人程度であり, これまでと同様に少なく, 改善されていない。スクリーニングで亢進症

と判断されて指定の精査機関を受診した29例中5人がバセドウ病と診断されたことや, 産後低下症とされた46例中6例で低下症が永続したことから, 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と思われる。

妊娠中の甲状腺ホルモンの過不足は妊娠高血圧症候群に関わる可能性があることが知られている。われわれのこれまでの成績でもバセドウ病妊婦での頻度は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い。また稀ではあるが, 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望まれる。

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, バセドウ病患者特有のTRAbの測定を行えばほぼ100%可能であるが, ろ紙血による測定法は現在のところない。われわれがFT₄濃度, hCG, 抗甲状腺抗体, 採血時期でGTHである可能性を推定している方法には限界がある³⁾。現在, 産科を受診する妊婦に対して, 受診2回目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。しかし妊婦が遠方まで通院するのは容易ではないので, 今後, 産科で精査治療ができるようになることが期待される。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。このことは、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、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、さらに意義が増すことは明らかである。

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。ちなみに非妊時であれば、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か否かが判別できる。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.