

妊婦甲状腺機能検査

■検診を指導した先生

(五十音順)

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

守矢和人

東京産婦人科医会副会長

■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（略称・東母）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。

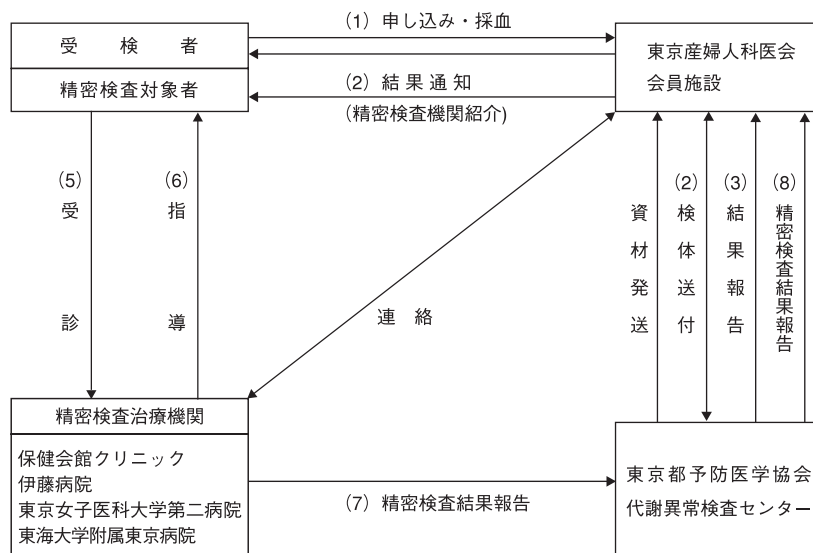
検査の対象者は、東京都内に在住する初めて妊娠した女性（検査希望の女性を含む）で、東母会員の施設で妊婦健診を受ける際に同時に、この検査（採血）を受ける。

東母会員の施設では、採血した血液を濾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、その結果を東母会員施設へ通知するという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、東母会員でセンターに登録している施設は145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、東京女子医科大学第二病院、東海大学附属東京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にさまざまな悪影響をおよぼす。最近注目されているのは、治療の遅れた母体から出生した児の中枢性甲状腺機能低下症である¹⁾。これらは早期発見して対処すれば減少あるいは回避することができる。甲状腺機能異常は極めて感度良く検出でき、対処法もほぼ確立している。そこで東京都予防医学協会(以下「本会」)は1980(昭和55)年12月に東京都産婦人科医会の協力でスクリーニングを開始し、これまでに受検した妊婦は321,578人となった(表1)。

人科に報告される。診断結果は精密検査機関からも産婦人科に報告される。

甲状腺機能が正常で抗甲状腺抗体が陽性の場合には産後3~6ヵ月目に産科で再度スクリーニングを受けることを勧告する。

[2] 測定項目と cut-off 値

甲状腺機能低下(低下)症はTSH値で検出する。濾紙紙によるTSHの測定感度の下限は0.8 μU/mlにとどまるため、亢進症の判定はFT₄で行う。

cut-off 値を表2に示す。FT₄, TSHそれぞれにグ

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

(1980~2003年度)

スクリーニングの方法

[1] 対象

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が対象である。現在参加している産婦人科は175である。本会で準備した乾燥濾紙が産婦人科に常備され、妊婦の静脈血が採取される。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、東京女子医大第二病院、東海大附属東京病院)を紹介し、診断結果と治療内容の報告を受けて産婦

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)
計	321,578	4,581 (1.42)	402 (0.13)	974 (0.30)	1,376 (0.43)

レーズンを設け、それに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。

(3) 測定キット

TSH, FT₄はELISA, TSHはクレチンTSH ELISA II “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 (富士レビオ社)が用いられている。hCGはELISA (自家製)である。

(4) 診断基準

精密検査での原因疾患の診断基準は表3のとおりである。

(5) 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スクリーニングの成果を評価している。

2003年度スクリーニング結果

(1) 妊婦甲状腺機能異常者

2003 (平成15) 年度の受検者数は16,446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430人 (2.61%) で、104人 (全体の0.63%) が即精検となった。2次検査で異常なしと判定した308人は1人を除き一過性の亢進症であった。

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14.2 ± 6.2週 (6週～32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 ± 4.5週 (9～32週), 2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は17.0 ± 2.9週 (13～21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113人中、指定の精密検査機関を訪れたのは85人 (75%) で、その他の機関を受診した者も含めると87例 (77%)であった。

診断結果は表4のとおりである。104例の亢進症中バセドウ病は15例であった。この頻度は、精査

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	

表3 精密検査時の検査成績による原因疾患の診断基準

甲状腺機能亢進症	バセドウ病：FT ₄ 高値, TSH低値, TBII*陽性 FT ₄ 高値, TSH低値, TBII陰性, hCG60,000IU/L以下
GTH**	FT ₄ 高値, TSH低値, TBII陰性, hCG60,000IU/L以上の一過性亢進で産後亢進症の再発をみない
原因不明	上記にあてはまらないか、観察期間不十分のもの
甲状腺機能低下症	TSH高値

注 * TSH 結合阻害抗体。
** 妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症。

図1 妊婦の甲状腺機能異常スクリーニング状況 (2003年度)

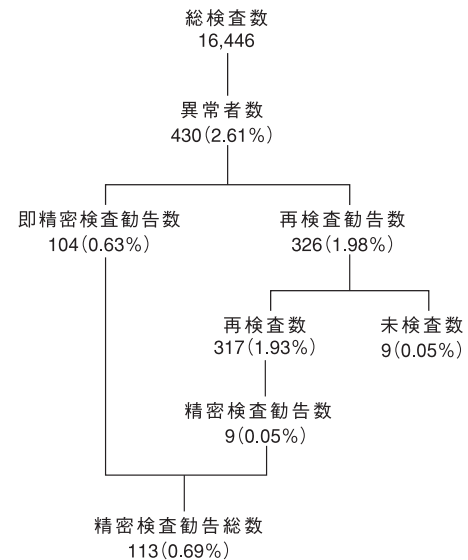


表4 精密検査後の診断結果

	例 数	% (発生頻度)
甲状腺機能亢進症	104	0.63 (1/158)
バセドウ病	15	0.09 (1/1,096)
GTH	66	0.40 (1/249)
不明	23	0.14 (1/715)
甲状腺機能低下症	9	0.05 (1/1,827)
橋本病	3	0.02 (1/5,482)
術後	1	0.01 (1/16,446)
不明	5	0.03 (1/3,289)
計	113	0.69 (1/146)

を受けなかった者を含めないと受検者全体の0.09%、約1,100人に1人に相当する。この中には精査時のFT₄が7.8ng/dl、TBIが88.2%という活動性の高いバセドウ病もあった。残り89例中65例は妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症(GTH)で、このうち19例(29.2%)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9人で、精査を受けなかった者を含めないと約1,800人に1人の頻度である。

正常機能で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,232人で、甲状腺機能正常者の80%であった。

バセドウ病、低下症あわせて13例に治療が行われた。

4. 妊娠経過、母児の状態

妊娠中の合併症、妊娠の転帰、出産時・新生児の情報が得られたのは36例(バセドウ病8例、GTH16例、機能低下症4例)である。妊娠中毒症はバセドウ病の1例でみられたが、機能亢進の程度はごく軽く、因果関係があったとは思われなかった。妊娠15週から治療を開始したバセドウ病の1例で周産期死亡があった。また橋本病を合併した1例で、ウイルス感染(りんご病)のため22週で死産に終わった。他は満期産で、流産はなかった。新生児に外表奇形はなかった。ただしGTHの1例で、ダウン症が判明して人工中絶された。

出生時体重を知ることができたバセドウ病7例中6例がappropriate-for-date (AFD)で、1例がsmall/light-for-date (SFD/LFD)であった。生児を出生したGTH13例中、12例はAFD、残り1例はごく軽度のSFD/LFDに相当した。低下症4例中1例も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

該当する1,232人のうち産後に再スクリーニングを受けたのは359人(29%)であった。このうち要精査は74人(20.6%)で、亢進と低下は半々であった。74人中精密検査機関受診は59人で、このうち情報がえられた58例中28例が亢進症で、2例がバセドウ病、残りは無痛性甲状腺炎であった。一方、低下症

30例のうち4例(17%)が永続性低下症と判明した。

考案

精密検査や2次検査勧告となった頻度が例年より増加していたが、これは妊娠14週以降にFT₄が2.0ng/dlを超えていた場合はGTHの可能性が低いので、2003年から、すべて即精密検査とするようになったためもあると考えられる。なおFT₄が高値で抗甲状腺抗体が陽性の場合はバセドウ病である率が高いので、1999年以後は基準値を超えた例はすべて即精密検査としている。また1998年以降は、TSHが10 μ U/mlを超えた者は即精検としている。

[1] 現行のスクリーニングの成果

甲状腺疾患合併妊娠で最大の問題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、スクリーニング開始以来、精密検査でバセドウ病と診断された中に甲状腺クリーゼを発症した者は全くない。これは、いかに活性の高いバセドウ病を有していても医師の管理下であれば起こるものではないからである。また亢進症と関連した早産、妊娠中毒症、低体重児の出生も、一般妊婦の頻度を上回っていない。しかしまれながら診断、治療が遅れた例があり、妊娠中毒症、早産、新生児の中枢性低下症(central hypothyroidism)が見出されており、統計にでてこなくても無視できない。なお母体のTRAbによる新生児バセドウ病は、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。また低下症に罹患している妊婦も、その後の治療によって、無事健常児を出産している。

妊娠初期の母体の甲状腺ホルモン不足は、たとえ軽度であっても生後の精神発達に悪影響を残すという根強い見解がある²⁾。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。しかしわが国ではそのようなことはみられない³⁾。現に2002年度のスクリーニングで、妊娠11週にFT₄ 0.30ng/dl、TSH 54.9 μ U/ml、精密検査時(妊娠16週)にFT₄が0.09ng/dlという極めて著しい

低下状態と判明し、サイロキシンが開始された例があるが、児は生後1歳3ヵ月現在、発育の遅れはみられていない。他国との成績の違いは、ヨード摂取量の違いによるのではないかと考えられる。ヨード不足が解消されたとされる欧米で、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⁴⁾。軽度であっても妊婦のヨード不足が持続すれば、胎児甲状腺にヨードが十分蓄えられないし、母体の乳汁中のヨードも不足していることと相まって、脳の発育に甲状腺ホルモン不足が深刻な影響をあたえる時期に、児自らの甲状腺ホルモンの産生量が少なくなり、精神発達に影響する可能性がある。

[2] スクリーニングの問題点、今後改善すべき点

1. 甲状腺機能異常による流産・奇形

妊婦のスクリーニングの問題点の一つは、受検する時期からみて甲状腺機能異常と関連した流産を防げないことである。今後できるだけ早く検査するよう産科に呼びかけたい。これは母体の亢進と関連した児の中枢性低下症を防ぐためにも必要である。

妊娠初期の甲状腺ホルモン過剰は、奇形発生に関与する可能性があるとの報告があったが、最近は否定的である⁵⁾。実際、スクリーニングで見つかる亢進の例での奇形の頻度は一般より高くない。

2. バセドウ病とGTHの鑑別、治療の問題

バセドウ病の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、濾紙血では不可能である。現段階ではFT₄値、抗甲状腺抗体の有無、hCG濃度、受検した時期をバセドウ病であるか否かの目安とし、バセドウ病の可能性が高い場合は精査機関受診を急ぐ勧告をしている。

治療は、低下症は難しくないが、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。これから適切な施設を発掘する努力をする予定である。専門医と情報交換のできる医療連携システムができれば理想的である。

3. 精密検査を受けない対象者の問題と解決法

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こと他に、バセドウ病や橋本病が「難病」だと誤解し、診断されたくない気持ちがあることも原因である。これに対しては、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がある。産後は、家事、育児、そして多くの女性が仕事にも従事していることが挙げられる。そこで、受診しやすいように、同じレベルの対処ができる施設を増やすことが考慮されている。

橋本病患者の50～70%は産後に甲状腺機能異常を来し、多くは一過性であるが、持続性低下症やバセドウ病の場合もある。しかし実際には妊娠中に勧告されていた3割しか産後のスクリーニングを受検していない。これをなくすためにはスクリーニングの意義を啓蒙することが必要である。

おわりに

現行の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、全出産数の十数%程度であるが、今後増えることを期待したい。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、それによる影響も大きい20～30代の女性だけでもスクリーニングを受けることを勧めたい。

謝辞

本稿をまとめるにあたっては、伊藤病院 鈴木絹子氏、本会小児スクリーニング科 桜井恭子、原敦氏の協力をいただいた。

文献

- 1) Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism : detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 5851-5857, 2003.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Hollowell JG, Staehling NW, Hannon 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.
- 5) 百溪尚子：妊娠・出産の絡むバセドウ病患者の至適治療法. *日本医事新報*3951 : 37-42, 2000.