

# 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。

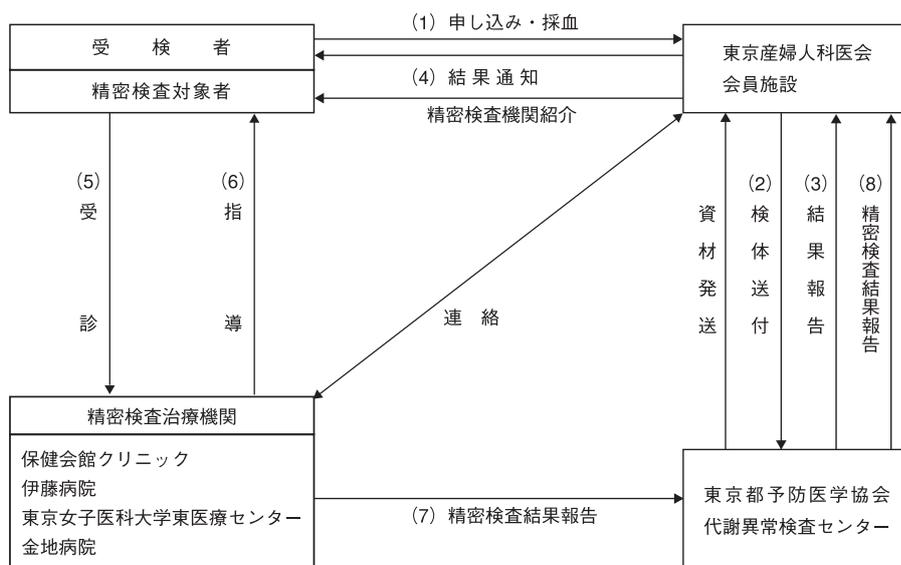
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性(検査希望の女性を含む)で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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、2010(平成22)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は、母親ばかりでなく児に悪影響を与えかねない。そのため早期に発見して対処する必要がある、そうすればリスクを軽減あるいは回避して健常妊婦と同じように無事に出産して健常児を得ることが可能である。しかし甲状腺機能異常は典型的な症状を欠いていたり、他の原因による症状と間違えられたりして見逃されやすい。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欧米のみならず日本でも古くから認識され、すでに実施している施設もある。これまで広く行われるまでに至っていないのは、スクリーニングには経済性が求められるという一般的な問題があるほかに、妊娠中の甲状腺機能異常の判定と治療に知識と経験が必要であり、実地医家での対応が必ずしも容易でないためである。

東京都予防医学協会(以下「本会」)は、1980(昭和55)年12月以来、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血清による測定よりコストが低く済む乾燥ろ紙血を使ったスクリーニングを行ってきており、なお解決すべき問題もあるが、有意義であるとの成績を得ている。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る妊婦である。2009(平成21)年度までに、検査を受けた妊婦は430,477人となった(表1)。2009年度に検体を送ってきた産婦人科の

数は54である。以下にスクリーニングの方法および2009年度の実施成績、改善すべき点について述べる。

## スクリーニング方法

### [1] 検体採取法

妊婦から静脈血を採取し、新生児代謝異常スクリー

表1 妊婦甲状腺機能検査の年度別実施成績

年度	検査数	再採血 (%)	精密検査依頼数			計 (%)
			再採血後		直 接	
			精密検査 (%)	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)	
計	430,477	6,863 (1.59)	582 (0.14)	1,991 (0.46)	2,573 (0.60)	

ニングと同様、本会で準備したろ紙に滴下して乾燥し、検体は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

甲状腺機能亢進(亢進)と甲状腺機能低下(低下)を検出するために、全検体について遊離サイロキシン( $FT_4$ )と甲状腺刺激ホルモン(TSH)の測定が行われる。血清を用いる場合は、亢進も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 $0.8\mu U/ml$ であるために $FT_4$ 濃度を用いて判定している。甲状腺機能異常の cut-off 値を表2に示す。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出てきているので、1998年以降は、TSHが $10\mu U/ml$ を超えた場合を即精検とし、2006年よりTSHの再採血基準を暫定的に $10\mu U/ml$ から $5\mu U/ml$ に下げている。

妊娠初期は、絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の甲状腺刺激作用で起き、治療の必要のない一過性亢進症(gestational transient hyperthyroidism: GTH)があり、バセドウ病より頻度が高いこと、また低下症にもまれに一時的なものがあることから、スクリーニングの段階で精査を要さない例を可能な限り除外する目的で、 $FT_4$ 、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 $FT_4$ が高値を示した場合には、バセドウ病とGTHのどちらの可能性が高いかの目安になるhCGを測定している<sup>1)</sup>。

このほかに抗甲状腺抗体を全検体で測定する。それはhCGと同様、抗甲状腺抗体もバセドウ病かGTHかの目安となるからである。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が、バセドウ病では橋本病と同様に高率に陽性を示す<sup>1)</sup>。なお抗甲状腺抗体の測定には目的がもう一つある。それは橋本病の検出である。橋本病患者の大半は甲状腺機能が正常であり、その場合は妊娠結果に影響を及ぼさないが、産後に甲状腺機能異常を示す場合が少なくない。そこで妊婦のスクリーニングでTSHが正常であっても抗甲状腺抗体が陽性を示す妊婦には、産後3~6カ月に産科で再度スクリーニン

表2 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 ( $\mu U/ml$ )	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

グを受けることを勧めている。機能異常は一過性で、産後1年までには正常に復するが、中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<sup>2)</sup>。

## [3] 測定キット

TSH、 $FT_4$ はELISA法で、TSHはクレチンTSH ELISA“栄研”(栄研化学社)、 $FT_4$ 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(富士レジオ社)を用いて測定している。hCGはELISA(自家製)である。

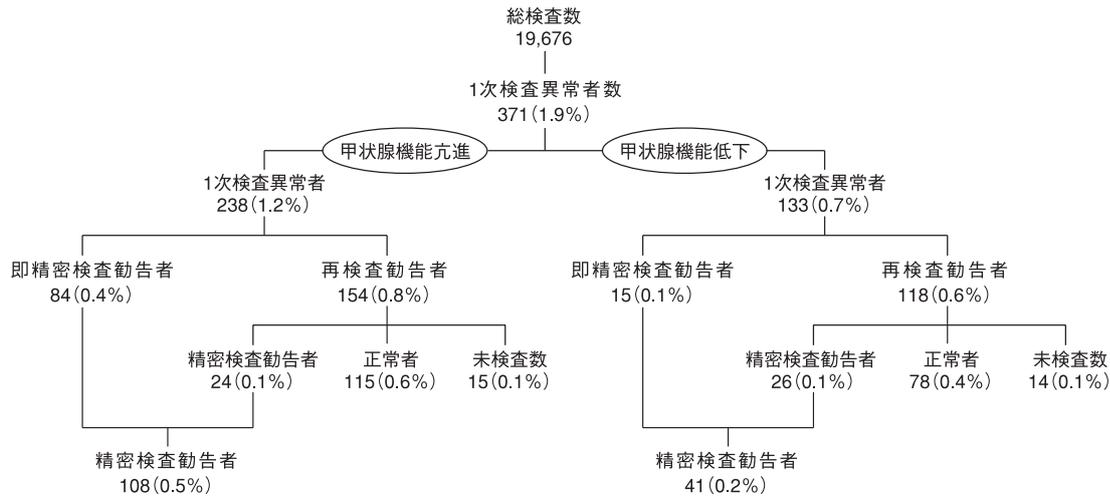
## [4] 結果の判定から診断治療まで

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<sup>3)</sup>。産科には検査成績と共に精査の要否を判定した結果が報告される。その際TSH、 $FT_4$ 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、緊急性があるか否かを書き添えている。しかしできるだけ早い治療開始が必要とされると記載しても、遅れて受診する例があるため、2010年1月からは、ことに精査が急がれる場合には産科の医師に直接電話で伝えることを開始した。

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、聖母病院)を紹介されるが、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る。なおこれらの情報が産婦人科にできる

図1 妊婦甲状腺機能異常スクリーニング状況  
(2009年度)



だけ早く伝わるよう、精密検査機関からも報告が行く。

## 2009年度スクリーニング結果

### (1) 妊婦甲状腺機能異常者

2009年度の受検者数は19,676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者は371人(1.9%)で、そのうち亢進と低下それぞれ84人、15人、計99人(全体の0.5%)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50例(0.3%)で、亢進、低下それぞれ24人および26人であり、最終的に亢進108人、低下41人、合計149人(0.8%)が精査勧告となった。2次検査後に異常なしと判定した193人は、140人が一過性の亢進症、残り53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13.2±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13.9±4.7週(5~33週)であった。また即精検とされた例が精検を受けたのは18.7±4.9週(9~35週)、2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は21.2±5.7週(13~35週)で、1次検査からそれぞれ平均で約5週および7~8週かかっていた。

表3 精密検査後の診断結果

(2009年度)			
	例数	%	(発生頻度)
甲状腺機能亢進症	96	0.49	(1/205)
バセドウ病	17	0.09	(1/1,157)
GTH	67	0.34	(1/294)
不明	12*	0.06	(1/1,640)
甲状腺機能低下症	53	0.27	(1/371)
橋本病	21	0.11	(1/937)
術後	1	0.01	(1/19,676)
不明	31**	0.16	(1/635)
計	149***	0.76	(1/132)

\*精査結果なし

\*\*8例で精査結果なし

\*\*\*20例で精査結果なし

#### 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149人中、指定の精密検査機関を訪れたのは71人(48%)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判明したものは125例(84%)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17例で頻度は受検者全体の0.09%、1,157人に1人に相当する。GTHは亢進症のうち67例で、このうち5例(7%)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41人で、約480人に1人の頻度であった。以前のTSHのcutoff 10 $\mu$ U/mLで切ると、低下と判定されるものは41人中16人で、1,230人に1人である。

#### 4. 妊娠経過, 母児の状態

妊娠経過, 妊娠の転帰, 出産時・新生児の情報を得られたのは精査を受けた125例中27例(バセドウ病17例中8例, GTH 67例中2例, 機能低下症41例中16例, 原因不明1例)にとどまった。バセドウ病と低下症の各1例が流産で, バセドウ病は妊娠11週にスクリーニングを受けた軽い亢進例であり, 12週で治療が開始され, 流産したのはその2週後であった。低下症で流産した者は, 9週でスクリーニングを受け, 11週で治療が開始された軽い低下症であった。バセドウ病の1例で妊娠高血圧症候群を発症したが, 亢進の程度は軽度であった。

児の発育に関する情報を得られた24例中, 低下症16例の1例がsmall-for date (SFD)であったほかは全て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

甲状腺機能が正常で抗甲状腺抗体が陽性であったのは1,486人で, 陽性率は7.6%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355人(24%)であった。この355人中要精査は91人(26%)で, 亢進33例, 低下58例であった。この91人中精査を受けたのは74人で, そのうち亢進が28例であり, 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であった。74人中の残り46例は低下症または潜在性低下症であった。このうち1年目の機能状態が判明しているのは10例のみで, このうち3例は正常機能となったが, 他の7例(70%)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た。なお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が平均3.7ヵ月, 低下症と判明した例が5.0ヵ月であった。

## 考案

### [1] 現行のスクリーニングの成果

これまでの成績にも示されているように, ろ紙法で検出された機能亢進症は, 2009年度もスクリーニングの段階で70%がGTHと判定できており, TSHを血清で測定して行う方法に比べて無駄な精密検査を免れていた。これは本会で行っているスクリーニングの大きな利点であると言える<sup>4)</sup>。

妊婦に甲状腺機能異常が合併した際にみられる母児の問題が, このスクリーニングによってどの程度避けられるかについては, 2009年度の成績では対象となる例数が少なく結論できないが, これまでの成績をまとめてみると, バセドウ病に妊娠高血圧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。

バセドウ病母体から移行するTSH受容体抗体(TRAb)による新生児の亢進症は, 母体の疾患の直接的な影響で生じるが, これは妊娠末期の母体のTRAbである程度予測することが可能であり, 精査でこれが判明して出生後早期に適切な対応ができています。

低下症の頻度は, TSHのcut-off値を下げ, 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。低下症の主な原因疾患は橋本病であり, 橋本病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もあると考えられる。なお欧米では, 低下症が母児に及ぼす影響を強調する論文がいくつも出され, 妊婦のTSH値の上限をこれまでより低くすべきだとする専門家が多い。しかし, 本会のろ紙法によるスクリーニングで見つかった治療した例の妊娠の転帰や児の発育からみて, 今以上にTSHのcut-off値を下げるべきだとは思われない。

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<sup>5)</sup>。これが事実であれば、1次検査の時期が $13.2 \pm 0.6$ 週であることからみて、今のままでは遅いことになる。しかしわが国の成績で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<sup>6)</sup>。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、全く問題はなかった。

(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や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がこれまで報告されている頻度と変わらないことからみて、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。なお2006～2008年度に、それまでに比べて即精査の頻度が高くなったことがあった。これはスクリーニングを受ける件数の多いある産婦人科から送られる検体でhCGが著明な高値例が頻発し、それに伴ってFT<sub>4</sub>が高い例が多くなったためであったが、今回はそれが戻っており、この原因は不明である。

これから解決すべき問題の一つは、最終的に要精査となった亢進症のうち、GTHであるものがバセドウ病よりかなり多いことである。今年度もバセドウ病の4倍であった。

#### 2. 受診率

スクリーニングを実施する時期はつわり、妊娠悪阻の時期と重なり、これが精査機関への受診率に影響していることが考えられる。そのためできれば産科で精査することが望まれる。実際、精査を行う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ある。しかし、ことにバセドウ病の診断と治療には専門的知識と経験が必要であるという大きな課題があり、どこでも可能だというわけにはいかない。

甲状腺機能が正常であった橋本病についてみると、

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分の1程度でこれまでと同様に少なく、改善されているとは言えない。亢進症と判断されて指定の精査機関を受診した28例中5人がバセドウ病と診断されたことや、軽いものも含めると産後に診断されて低下症が永続する場合が少なくなかったことから、産後に行う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ていく必要がある。

#### 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ぐには検査の時期が遅いということである。これには妊娠して初めて産科を訪れた日に検体採取を行うことがある程度の解決にはなる。その後流産した場合は検査が無駄になることが懸念されるであろうが、バセドウ病や低下症は流産後も続くものであり、その後の妊娠に役立つ。しかし理想的なのは、妊娠前に検査を行うことである。そうすれば甲状腺機能異常による流産を予防できるばかりでなく、バセドウ病とGTHの鑑別の必要がない。

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可能性があることが知られている。前述したように、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。またまれではあるが、治療の開始が遅れて妊娠中期以降まで機能亢進状態を持ち越すと、新生児に中枢性低下症が見られることがあり、生後の精神神経学的発達にも影響しかねない。こうした問題を避けるためにもより早い時期のスクリーニングと精査の勧告が望まれる。

#### 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これが行えない。われわれはFT<sub>4</sub>濃度、hCG、抗甲状腺抗体、採血時期を考慮してGTHである可能性をある程度推測する方法をとっているが、これには限界がある<sup>4)</sup>。

もう一つの問題は、ことにバセドウ病の場合、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。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、専門医に紹介が難しければ相談するように勧めている。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。現時点の対応としては、精査勧告となった妊婦が受診しにくい場合には、本会の保健会館クリニックにある甲状腺外来の医師に相談すれば、担当医師が対応することになっているので、利用していただきたい。

### 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。

なお流産を始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。非妊時であれば、亢進も低下もTSHだけで判定できる。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) 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) Momotani N, et al: Detection of Graves' hyperthyroidism in early pregnancy using dried blood spots. Thyroid 18 (Suppl.): S-89, 2007.
- 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.