

妊婦甲状腺機能検査

■検診を指導・協力した先生

落合和彦

東京産婦人科医会会長

北川照男

日本大学名誉教授

小泉邦夫

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

中林正雄

東京産婦人科医会副会長

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

(50音順)

■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（以下、医会／旧東京母性保護医協会）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。

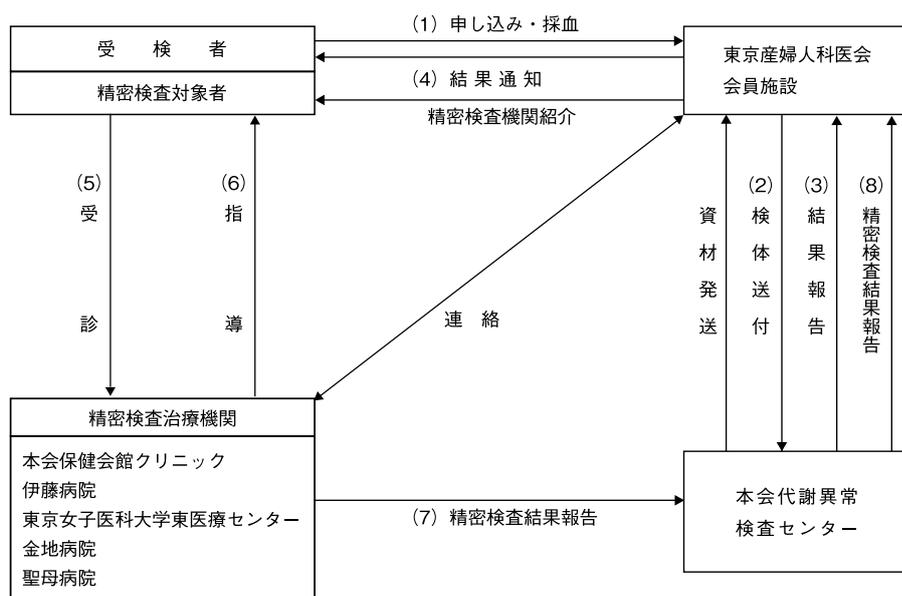
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性（検査希望の女性を含む）で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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（下図）で実施されている。

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。

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、聖母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

東京都予防医学協会母子保健検査部

はじめに

甲状腺ホルモンの過不足は、妊娠の転帰に影響を与えるばかりでなく、生まれてくる子どもに直接的、あるいは間接的な影響を及ぼす可能性がある。これらは、早期に発見して適切に治療すれば、軽減、回避することができるものである。しかし甲状腺機能低下(以下、低下)症は症状に乏しいことが多く、甲状腺機能亢進(以下、亢進)症状は、妊娠初期にはつわりや妊娠悪阻によってマスクされやすい。つまり、妊娠初期に甲状腺機能の低下や亢進を症状によって発見することは難しく、スクリーニングを行うことは意義あることである。しかし、いまだに広く行われていない。それは、妊婦の甲状腺機能異常の診断や治療には専門的知識と経験のある医師の関与が必須であるが、そのような専門医が不足しているためと考える。

東京都予防医学協会(以下、本会)は1980(昭和55)年末、東京産婦人科医会(以下、医会)の協力で、医会に属している産婦人科医のうちスクリーニングに賛同する医師を訪れる妊婦を対象に、新生児の先天性代謝異常症等のスクリーニングにならって、乾燥ろ紙血を使った方法によるスクリーニングを開始した。甲状腺機能異常の診断や治療には、甲状腺専門医を擁する複数の精密検査機関が関わっている。

2014(平成26)年度までに妊婦甲状腺機能検査を受けた妊婦は529,088人である(表1)。

2014年度に本会に検体を送ってきた産婦人科の数は46であった。以下に、ろ紙血を用いるスクリーニングの方法、および2014年度の実施成績を述べる。また、本スクリーニングの課題にも言及する。

ろ紙血を用いるスクリーニング法

[1] 検体

産婦人科で妊産婦の静脈血を採取し、ろ紙に滴下して乾燥させたろ紙血液を検体とする。ろ紙血液は本会の代謝異常検査センターに郵送される。

[2] 検査項目とその目的および判定基準

検査項目は表2に示すとおりである。全検体につ

表1 妊婦甲状腺機能検査 年度別実施状況

年度	検査数	再採血 (%)	精密検査依頼数		
			再採血後精密検査 (%)	即精密検査数 (%)	総精密検査数 (%)
1980～1984	38,803	748 (1.93)	58 (0.15)	207 (0.53)	265 (0.68)
1985～1989	69,067	630 (0.91)	47 (0.07)	130 (0.19)	177 (0.26)
1990～1994	68,613	600 (0.87)	69 (0.10)	135 (0.20)	204 (0.30)
1995～1999	75,934	1,046 (1.38)	114 (0.15)	222 (0.29)	336 (0.44)
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)
2010	19,529	250 (1.28)	38 (0.19)	109 (0.56)	147 (0.75)
2011	19,226	194 (1.00)	33 (0.17)	94 (0.48)	127 (0.66)
2012	20,055	230 (1.15)	54 (0.27)	82 (0.41)	136 (0.68)
2013	19,976	185 (0.93)	32 (0.16)	85 (0.43)	117 (0.59)
2014	19,825	164 (0.83)	39 (0.20)	51 (0.26)	90 (0.45)
計	529,088	7,886 (1.49)	778 (0.15)	2,412 (0.46)	3,190 (0.60)

表2 検査項目とその目的

項目	目的
TSH	甲状腺機能低下症の判定
1次 FT ₄	甲状腺機能亢進症の判定
抗甲状腺抗体*	バセドウ病とGTH**の鑑別の目安 橋本病の検出
2次 hCG	バセドウ病とGTHの鑑別の目安

(注) *抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体
**一過性甲状腺機能亢進症

いて甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン(FT₄)、抗甲状腺抗体(抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体)の測定を行う。FT₄が高値の検体については後に述べる理由で絨毛性ゴナドトロピン(hCG)を測定する。

TSH値が高値の場合は低下症を、FT₄値が高値の場合は亢進症を疑い、それぞれ抗甲状腺抗体が陽性の場合には、自己免疫性疾患である橋本病あるいはバセドウ病の可能性が高い。検査結果の判定基準を表3に示す。

低下症に関して、低下はごく軽度であっても妊娠の転帰に影響する可能性があり、特に抗甲状腺抗体が陽性の場合には治療の効果があるとの成績が出て、広く伝えられるようになった。そのため、本会でも、1998年以降は抗甲状腺抗体が陽性かつTSHが再採血基準である10 μU/mLを超えた場合には即精検としてきたが、このTSH値の基準を2006年度からは8 μU/mL、2015年度からはさらに下げて5 μU/mLとし、非常に軽度の低下症も見逃さないようにしている。

亢進症については、特に妊娠初期には、バセドウ病と治療の必要がない一過性甲状腺機能亢進症(gestational transient hyperthyroidism : GTH)との鑑別が重要である。バセドウ病の確定診断にはTSH受容体抗体(TRAbs)の値が必須であるが、これをろ紙血で測定することは現在不可能である。そこでどちらの可能性があるかを推定する指標として抗甲状腺抗体とhCG値を用いている。抗甲状腺抗体はバセドウ病では高頻度に検出されるが、GTHでは橋本病を合併していない限り陰性である。またhCGの値はGTHであれば5~6万IU/L以上を示すため、これよ

表3 判定基準

抗体	判定	
	高値	正常
TSH (μU/mL)	20以上	8*未満
	8*~20	8*未満
FT ₄ (ng/dL)	妊娠週数	
	~8	9~13
	14~20	21以上
	4.0以上	2.3以上
TSH (μU/mL)	2.3~4.0	2.5~4.0
	2.3未満	2.5未満
	2.3未満	2.1未満
	0.4未満	0.4未満

(注) *2014年度末までは8、2015年度から5とする
FT₄が高値の場合にはhCGを測定して数値報告する

り低い場合は、ほぼバセドウ病と判断できる¹⁾。しかしバセドウ病でもGTHを合併している場合には、この鑑別は役立たない。なお、検体採取の時期も参考になることがある。すなわち妊娠16週を超えてFT₄が高値である場合はバセドウ病の可能性が高い。

甲状腺機能に異常のない妊婦でも抗甲状腺抗体が陽性を示す場合は橋本病であり、産後に甲状腺機能異常を起こす場合が少なくない。その多くは一過性であるが、中には低下症が永続したり、バセドウ病が発症したりすることもある²⁾。そのため機能に異常なしと判定した場合も、抗甲状腺抗体が陽性である妊婦には、産後に甲状腺機能異常のスクリーニングを受けることを勧告している。

[3]測定キット

TSH : クレチン TSH ELISA “栄研” (栄研化学)

FT₄ : エンザプレート N-FT₄ (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス) いずれも ELISA 法

抗甲状腺抗体 : 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、セロディア-AMC (富士レビオ) で測定

hCG : ELISA (自家製キット使用)

[4]結果の判定、精密検査、診断結果およびその収集

本会から産婦人科に検査結果および再採血あるいは精密検査の要否の判定を郵送する。その際、TSH

値、FT₄値の異常の程度、また亢進症の場合は抗甲状腺抗体の成績とhCG値を加味して緊急性があるか否かを書き添え、特に急ぐ場合は電話でその旨を伝えている。要精密検査とした場合の検査結果による原因疾患の診断基準は、以前の報告のとおりである³⁾。

産婦人科では、精査を要すると判断された妊婦に疾患について説明した小冊子を渡し、精密検査機関(本会保健会館クリニック、伊藤病院、東京女子医科大学東医療センター、金地病院、聖母病院)を紹介する。この5機関以外の施設や産婦人科でも受け入れているところがある。

精密検査を行った機関は、診断結果と治療内容ができるだけ早く産婦人科および本会に報告するようお願いしている。

2014年度スクリーニング結果

[1] 検出頻度 (図)

1次検査を受検した19,825人のうち、再採血と判定されたのは164人(0.83%)で、即精検と判定されたのは51人(0.26%)、合わせて異常と判定された者は215人(1.08%)であった。即精検と判定された者のうち、亢進症が39人、低下症が12人であった。2次検査後に精密検査となった者は亢進11人、低下28人で、計39人(0.20%)であった。最終的に精査勧告となったのは亢進50人、低下40人、計90人(0.45%)であった。2次検査後に異常なしと判定された101人は、一過性

の亢進症が63人、一過性の低下症が38人と診断された。24人は2次検査を受けなかった。

[2] 受検時期

1次検査を受けたのは、受検者全体では11.9±3.2週で、精検を勧告された妊婦が1次検査を受けた時期は12.3±3.2週(7~24週)であった。このうち即精検とされた例が精検を受けたのは17.9±4.1週(12~27週)で、2次検査後に精査を受けた妊婦の受診時期は18.8±3.9週(11~27週)で、1次検査からそれぞれ平均で約56週および65週経っていた。なお、本スクリーニングは妊娠初期の異常を見出すことを目的としているので、受検時期は、里帰り出産などで受検時期が大きく遅れた可能性のある場合、すなわち集団から大きく離れたデータを棄却して集計してある。

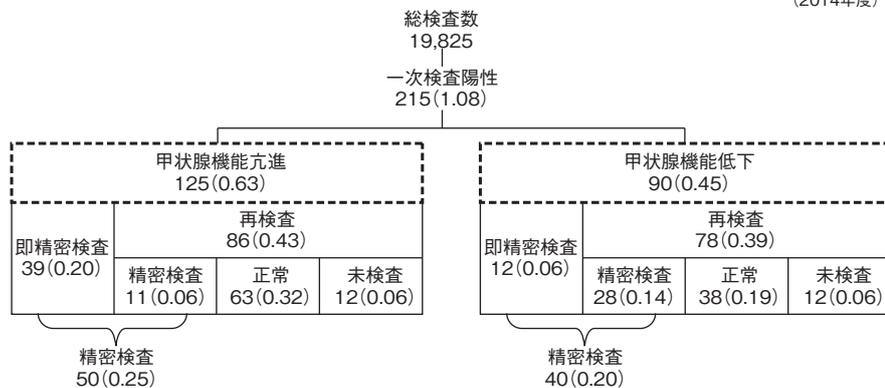
[3] 精密検査の診断結果と疾患の頻度

精査を勧告された妊婦合計90人中、指定の精密検査機関を訪れたのは44人(49%)で、その他の機関から精査結果の報告のあった者を含めると精査を受けたことが判明した者は67人(74%)であった。

精密検査での診断結果は表4のとおりである。亢進症のうちバセドウ病は5例で、頻度は受検者全体の0.03%、3,965人に1人に相当する。GTHは亢進症のうち36例で、このうち7例(19%)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るが、ごく軽いバセドウ病にGTHが合併したものも否定できない。低下症のうち橋本病は22例で、頻度は受検者全体の0.11%、901人に1人

図 妊婦甲状腺機能スクリーニング状況

(2014年度)



() は総検査数に対する%

表4 精密検査後の診断結果と頻度

疾患	(2014年度)		
	例数	%	頻度
甲状腺機能亢進症	50	0.25	1/397
バセドウ病	5	0.03	1/3,965
GTH	36	0.18	1/551
不明	9	0.05	1/2,203
甲状腺機能低下症	40	0.20	1/496
橋本病	22	0.11	1/901
不明	17	0.09	1/1,166
ヨード過剰	1	0.01	1/19,825
計	90	0.45	1/220

に相当する。

〔4〕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1,428人で、陽性率は7.2%であった。このうち、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311人(22%)にとどまった。再スクリーニングで要精査となったのは56人(18%)で、亢進16人、低下40人であった。また、この56人中精査を受けたのは50人(89%)で、そのうち亢進は14人であり、1人がバセドウ病と判明、13人は無痛性甲状腺炎による一過性の亢進であった。50人中残りの36人は低下症または潜在性低下症であった。

産後のスクリーニングを受けた時期は、亢進症と判明した人で平均産後4.9ヵ月、低下症と判明した人で産後6.8ヵ月であった。

考案

〔1〕現行のスクリーニングの成果

このスクリーニングによって、甲状腺機能異常を合併した妊婦および児のリスクがかなり避けられることについては、すでに報告している⁴⁾。

〔2〕現行のスクリーニングの課題

1. 甲状腺機能異常の検出感度

①機能低下症

米国甲状腺学会および米国内分泌学会のガイドラインでは、妊婦のTSHの正常域の上限は非妊時より低く、妊娠初期は2.5 μ U/mL (全血表示)としている。

FT₄値が正常であってもTSH値が2.5 μ U/mLを超える場合は、わずかな甲状腺ホルモンの不足があるということである。

そこで、このレベルのTSH値がろ紙法で感度よく測定できるか否かを検討する目的で、甲状腺疾患患者17例の血清およびろ紙血のTSH値の相関関係を検討した結果、2.5～5.0 μ U/mLの値はろ紙血でやや高く出る傾向があり、また両者の相関は良好ではなかった。2015年度に例数を175例に増やして検討したところ、以下の結果を得た。すなわち、血清のTSH値が1.0～5.0の範囲の70例の血清およびろ紙血のTSH値の相関は概ね良好であり、その比(血清/ろ紙血)は約1であった。詳細な解析は今後行う予定である。

一方、血清を使うTSH測定は、「第3世代」と呼ばれる高感度な測定法が使われており、FT₄値では検出可能なわずかな機能低下も検出可能である。

②機能亢進症

亢進症のスクリーニングは、バセドウ病の検出が目的である。妊婦で見つかるバセドウ病の頻度は0.3～0.6%とされているが、本スクリーニングで検出された頻度はこれらよりかなり低い。亢進症の検出をFT₄のみで行っているために、軽度のバセドウ病が見過ごされることが原因と考えられるので、FT₄のカットオフ値を再検討する必要があるのかもしれない。バセドウ病であっても妊娠が進むにつれて軽快する場合が少なくないので、軽い異常値は、妊娠中は問題ないかもしれないが、産後に増悪することがあるので、見落とすわけにはいかない。

2. バセドウ病とGTHの鑑別

2014年度もバセドウ病の7倍のGTHの妊婦が精査機関を受診する結果となった。この原因は、前述したように、バセドウ病の確定診断には必須のTRAb値が、本スクリーニングで採用しているろ紙血では測定できないことである。

3. 受診率

2014年度のスクリーニングで要精査となった者のうち26%が精査を受けていない。その原因としては、つわり、妊娠悪阻の時期と重なっていること、また

精査機関が限られていてアクセスしにくいことがある。受診率がさらに低いのは、産後のスクリーニングである。育児で忙しいためであろうが、2014年度に産後のスクリーニングを勧告された者のうち、実際に受検したのは22%にとどまった。精査が必要とされたのはそのうち18% (56人)で、この大半(50人)は精査を受け、うち1人がバセドウ病と診断されている。また低下症の方は、その予後が判明しているものはごくわずかしかなかった。バセドウ病も低下症も、知らずにいると育児に影響しかねないし、次の妊娠に影響するということも考えなければならない。こうしたことから、産後もスクリーニングを受ける意義は明らかで、妊娠中のスクリーニングが無駄にならないよう、今後これに対する理解を深める必要がある。

(3) 治療上の問題

治療が必要な、殊にバセドウ病の妊婦の場合は、専門的な知識と経験のある医師が関与する必要がある。しかし実際には、妊婦が遠方まで通院するのは難しい。この点が、妊婦のスクリーニングが広まらない大きな原因となっている。本会保健会館クリニックでは、対応できる指定の精査機関に紹介するという方法をとっているが、実際には、そうした機関に通院するのが容易でない場合も少なくない。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、通院が難しければ知識と経験のある医師に相談するようすすめている⁵⁾が、あまり活用されていないようだ。妊婦甲状腺機能の異常について遠方の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

甲状腺機能異常を早期に発見して適切に対処すれば、甲状腺ホルモンの過不足による母児の問題を軽減あるいは回避できることは確かである。ろ紙血を用いる本スクリーニングは、バセドウ病や低下症による弊害から妊婦や子どもを守るという役割を果たしてきた。

しかし、精密検査の受診率が低いことが課題であり、その要因として、精密検査治療機関が限られており、妊産婦が通院治療する利便性が担保されていないことがあげられる。また、GTHの妊婦が精査機関を受診しなければならないことも問題である。

一方、ろ紙を使わずに、産科で妊娠初期にさまざまなルーチンの検査を行う際に採取する血清で甲状腺機能異常のスクリーニングを行えば、現行のろ紙法より検査結果を迅速に出すことができ、またごく軽度の低下症の検出も可能である。機能亢進と判明すれば、TRAbを測定することによりバセドウ病とGTHの鑑別も容易であることから、GTHの妊婦が精査機関を受診することも激減するであろう。

さらに、バセドウ病や低下症による母児の諸問題を避けるためには、将来妊娠する可能性のある女性が事前に検査を受けるのが理想である。非妊娠時であればhCGの影響がないのでGTHを鑑別する必要がなく、バセドウ病もより安価で効率よく検出することができる。また、甲状腺機能正常者にも抗甲状腺抗体の測定を行うことにより、橋本病であるか否かを知ることができ、産後の甲状腺異常への対応も適切に行うことができる。女性の甲状腺機能検査という広い視野から、システムそのものを拡張する動きにつながればと思う。

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：146, 2005
- 4) 百溪尚子, 伊藤國彦：妊婦甲状腺機能検査の平成22年度実施成績。東京都予防医学協会年報 第39号：146, 2011.
- 5) 日本甲状腺学会(編)：バセドウ病薬物治療のガイドライン2011。南江堂, 東京, 23-134, 2011