

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

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

百溪尚子

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。

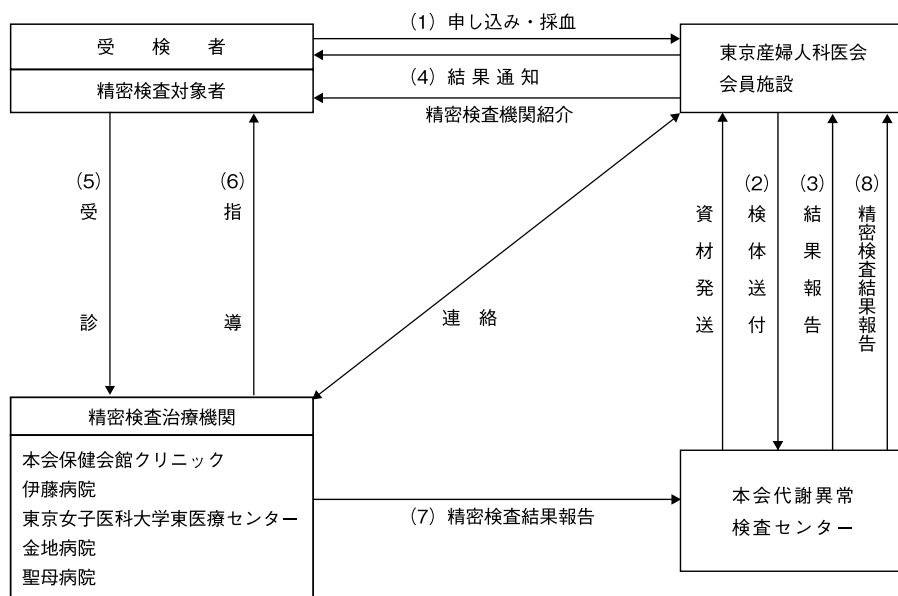
検査の対象者は、主に東京都内に在住する妊娠初期の女性(検査希望の女性を含む)で、医会会員の施設で妊婦健診を受ける際に、同時にこの検査を受ける。

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

妊婦の甲状腺機能異常による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、妊娠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。しかし甲状腺機能低下(以下、低下)症は自覚症状が乏しいことが多く、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、甲状腺機能の低下や亢進は見逃される可能性があるため、妊娠初期の甲状腺機能異常のスクリーニングは意義がある。

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妊婦の甲状腺機能検査を開始した。甲状腺機能異常の診断や治療には、本会クリニックをはじめ複数の精密検査機関を紹介している。

以下に、ろ紙血を用いるスクリーニングの方法、および2015(平成27)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。

スクリーニング方法

[1] 検体

産婦人科で妊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。検体は本会の代謝異常検査センターに郵送される。

[2] 検査項目と検査目的および判定基準

検査項目とその目的を表1に示す。全検体につ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が高値の検体は絨毛性ゴナドトロピン(hCG)を測定する。

検査結果の判定基準を表2に示す。TSH値が高値の場合は低下症を疑う。妊娠初期の低下症は治療の必要があるため、TSH値が高値あるいは軽度高値で抗体陽性の場合には即精密検査とし、軽度高値で抗体陰性の場合には再採血とする。低下症の原因は、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の可能性が高い。低下症はごく軽度であっても妊娠の転帰に影響するとの報告があるため、これを見逃さないように基準値の見直しを行ってきた。すなわち、即精密検査の判定基準は1998年からTSH値が10 μU/mLを超えかつ抗甲状腺抗体が陽性

表1 検査項目と目的

項目	目的
1次	TSH 甲状腺機能低下症の判定
	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
***FT₄値が高値の場合

表2 判定基準

	妊娠週数				抗体	判定
	～8	9～13	14～20	21～		
FT ₄ (ng/dL)	4.0以上		2.3以上	2.1以上	+	即精査
	2.3～3.99	2.5～3.99	—	—	+	再採血
	2.3未満	2.5未満	2.3未満	2.1未満	+	産後受診勧告
					—	正常
			0.4未満		+	再採血
TSH (μU/mL)		高値	20以上		+	即精査
		軽度高値	5～19.9		+	再採血
					+	産後受診勧告
		正常	5未満		—	正常

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

としてきたが、このTSHの基準値を2006年度からは8μU/mL、2015年度からはさらに下げて5μU/mLとしている。

FT₄値が高値の場合は亢進症を疑う。FT₄値は妊娠週数により変動し、9週から13週が高めになり後期には低下するため、妊娠週数を4つに区分して基準を設けている。亢進症の原因は、抗甲状腺抗体が陽性の場合には自己免疫性疾患であるバセドウ病の可能性が考えられる。バセドウ病は治療の必要があるため、FT₄値が高値あるいは軽度高値で抗体陽性の場合には即精密検査とし、軽度高値で抗体陰性の場合には再採血とする。

ここで、妊娠初期には胎盤から分泌されるhCGに弱い甲状腺刺激作用があるため、一過性甲状腺機能亢進症 (gestational transient hyperthyroidism: GTH) が起こりFT₄値が高値を呈することがある。GTHは一時的なもので自然に回復し治療の必要がないので、バセドウ病との鑑別が重要である。本法ではFT₄高値の場合にバセドウ病かGTH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では陰性である。またhCG値が5～6万IU/L以上を示さなければGTHではない¹⁾。検体採取の時期も参考になることがある。GTHは妊娠が進むと回復するので、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。ただし、バセドウ病と

GTHの合併あるいは橋本病とGTHの合併の場合には、FT₄高値、抗甲状腺抗体陽性、hCG値高値となるため、この鑑別は役立たない。

TSH値およびFT₄値が正常で甲状腺機能に異常がなく、抗甲状腺抗体が陽性を示す場合には、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。このような妊婦は橋本病であり、産後に甲状腺機能異常を起こす場合が少なくないためである。その多くは一過性であるが、なかには低下症が持続したり、バセドウ病が発症したりすることもある²⁾。

(3)測定キット

TSH：クレチンTSH ELISA “榮研” (榮研化学)

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、抗マイクログロ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。産婦人科では、要精密検査の妊婦には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。本会で精密検査を受けた場合の原因疾患の診断基準は、以前の報告のとおりである³⁾。

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。

スクリーニング成績

[1] これまでのスクリーニング成績

表3 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)
2015	19,723	98 (0.50)	16 (0.08)	55 (0.28)	71 (0.36)
計	548,811	7,984 (1.45)	794 (0.14)	2,467 (0.45)	3,261 (0.59)

2015年度までに妊婦甲状腺機能検査を受けた妊婦は548,811人であった。表3に各年度の検査数、再採血数、精密検査数、およびそれぞれの検査数に対する率(%)を示す。

(2) 2015年度のスクリーニング成績

図に示すとおり、1次検査を受検した19,723人のうち、再採血と判定されたのは98人(0.50%)で、即精

密検査と判定されたのは55人(0.28%)、合わせて異常と判定された者は153人(0.78%)であった。即精密検査と判定された者のうち、亢進症が29人、低下症が26人であった。2次検査後に精密検査となった者は亢進3人、低下13人で、計16人(0.08%)であった。最終的に精密検査勧告となったのは亢進32人、低下39人、計71人(0.36%)であった。2次検査後に異常なしと判定されたのは66人で、一過性の亢進症が38人、一過性の低下症が28人であった。16人は2次検査を受けなかった。

2015年度に本会に検体を送ってきた産婦人科の数は45であった。

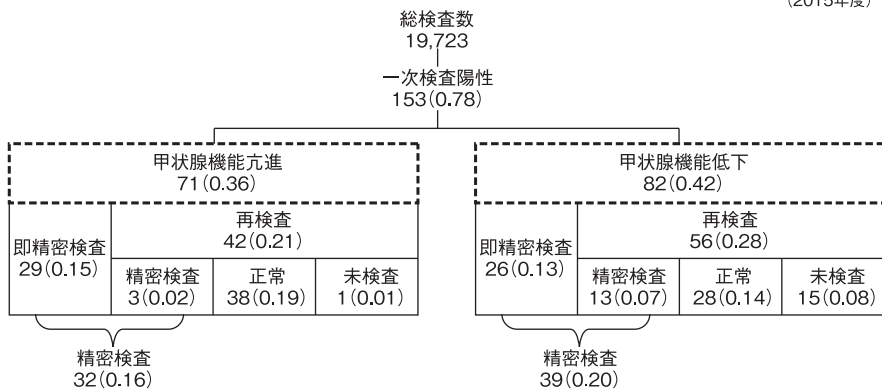
(3) 受検時期

1次検査を受けた週数は、受検者全体では13.4±6.0週で、このうち精密検査を勧告された妊婦は14.0±5.7週(6～31週)であった。精密検査を受けた週数は、即精密検査対象者は18.3±6.3週(12～33週)で、再採血後の精密

検査対象者は19.8±4.6週(14～30週)で、1次検査からそれぞれ平均で約43週および58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、受検時期については、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は棄却して集計してある。

図 妊婦甲状腺機能スクリーニング状況

(2015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	(2015年度)		
	例数	%	頻度
甲状腺機能亢進症	32	0.16	1/616
バセドウ病	4	0.02	1/4,931
GTH	17	0.09	1/1,160
不明	11	0.05	1/1,793
甲状腺機能低下症	39	0.20	1/508
橋本病	27	0.14	1/730
不明	12	0.06	1/1,644
ヨード過剰	0	0.00	
計	71	0.36	1/278

[4] 精密検査の診断結果と疾患の頻度

精密検査を勧告された妊婦合計71人中、指定の精密検査機関を訪れたのは29人(41%)で、その他の機関から精密検査結果の報告のあった者を含めると精密検査を受けたことが判明した者は50人(70%)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4例で、頻度は受検者全体の0.02%、4,931人に1人に相当する。GTHは亢進症のうち17例で、このうち4例(24%)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。低下症は39例で、頻度は受検者全体の0.20%、508人に1人に相当する。

[5] 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1,272人で、陽性率は6.4%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264人(21%)にとどまった。再スクリーニングで要精密検査となったのは49人(19%)で、亢進12人、低下37人であった。また、この49人中精密検査を受けたのは40人(82%)で、そのうち亢進は11人であり、バセドウ病と判明したものはおらず、8人は無痛性甲状腺炎による一過性の亢進であった。40人中残りの29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3.9ヵ月、低下症と判明した人で産後6.4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

血清とろ紙血のTSH値の相関を調べる目的で、2015年度に甲状腺疾患患者175例について検討したところ、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値の相関はおおむね良好であり、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」へと改良が進み、感度がよくなった。そのためFT₄値が正常でTSH値が軽度上層するわずかな機能低下も、血清を使うTSH測定により検出可能である。

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の2015年度の検出頻度は0.02%でかなり低い。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

2015年度は亢進症の疑いで要精密検査となった者のうち、バセドウ病は4人でGTHは17人であった。GTHは自然回復するので治療の必要がないにもか

わらず、17人のGTHの妊婦はバセドウ病の疑いで精密検査機関を受診したことになる。GTHかバセドウ病かを鑑別しきれない理由は、本スクリーニングで採用しているろ紙血では、バセドウ病の確定診断には必須のTSH受容体抗体TRAb値が測定できないためである。

3. 受診率

2015年度のスクリーニングで要精密検査となった者のうち30%が精密検査を受けていない。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、また精密検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。2011～2015年度の産後スクリーニングの受診率は、年度ごとに変動はあるものの21～28%にとどまった。この産後スクリーニングで精密検査が必要とされたのは、そのうち18～24%で、実際に精密検査を受けたのは78～94%であった。亢進疑いで精密検査を受けた者のうちバセドウ病と診断されたのは、2011年度は7人、2012年度は7人、2013年度は4人、2014年度は1人、2015年度はいなかった。一方低下疑いで精密検査を受けた者で、その予後が判明している者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。本スクリーニングの場合は、対応できる指定の精密検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、通院が難しく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。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。

また、本来は治療の必要のないGTHの妊婦がバセドウ病ではないと鑑別しきれないために精密検査機関を受診しなければならないことも問題である。この問題を解決する方法として、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の妊婦が精密検査機関を受診することも激減するであろう。

一方、産後のスクリーニングの受診率は、勧告を受けた妊婦の1/4程度である。産後は、甲状腺機能低下症の場合には、GTHと鑑別する必要がないため、ろ紙血を用いる本法での疾患判定が容易である。しかし、甲状腺機能亢進症では、妊婦の検診と同様に本法ではTRAbを測定できないため、バセドウ病か

無痛性甲状腺炎かの鑑別ができない。

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。

(文責 世良保美, 百溪尚子)

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