

妊婦甲状腺機能検査結果(2018～2022年度)

藤倉かおり 吉永美和 野町祥介 三上 篤 伊藤 智

1. 緒 言

札幌市では、母子保健事業の一環として甲状腺疾患を有する妊婦を早期に発見し、適切な管理と治療により、正常な分娩と健康な児の出産が行われることを目的に、1986年6月から2023年3月まで妊婦を対象とした甲状腺機能検査を実施してきた¹⁻⁴⁾。

今回、最近5年間(2018年4月から2023年3月まで)の検査結果について報告するとともに、2022年度をもって事業中止としたため、その経緯について述べる。

2. 方 法

2-1 対象

検査対象は、本事業に参加している札幌市内の産婦人科医療機関を受診し、受検を希望した妊婦とした。医療機関は、パンフレットにより妊婦に対し検査の説明を行い、検査を希望する妊婦は、検査申込書を医療機関に提出する。医療機関は、妊婦甲状腺機能検査用のろ紙に採血を行い、乾燥後のろ紙血液検体を申込書と共に当所へ郵送している。

2-2 検査項目

乾燥ろ紙血液中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン(FT4)濃度を、市販の酵素免疫測定法(ELISA)キット(Enzaplate Neo-TSH及びEnzaplate N-FT4:シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製)により測定した。また、甲状腺自己抗体である抗マイクロゾーム抗体(AMC)及び抗サイログロブリン抗体(ATG)については、血清測定用ゼラチン粒子凝集法キット(セロディア-

AMC及びセロディア-ATG:富士レビオ社製)を用い、当所で乾燥ろ紙血用に改良⁵⁾して測定した。

2-3 基準範囲と判定基準

TSHの判定基準は、TSH濃度とAMC、ATGの抗体保有状況により設定した(図1)。FT4は妊娠週数の経過に伴い低下するため、AMC、ATGの抗体保有状況に加え、週数別の基準値(図2)を設定した^{2,3)}。なお、抗体の保有状況は、AMC、ATGが共に陰性(抗体価100倍未満)の場合を抗体陰性、AMC、ATGのいずれかが陽性(抗体価100倍以上)の場合を抗体陽性とした。また、TSHとFT4の単位($\mu\text{U/mL}$ と ng/dL)はいずれも血清値で表した。

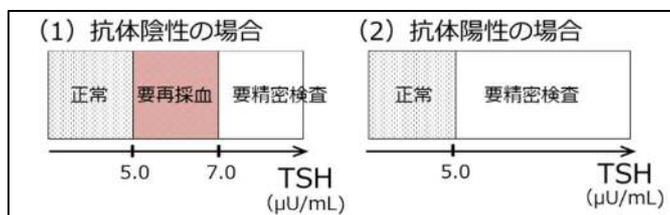


図1 TSHの判定基準

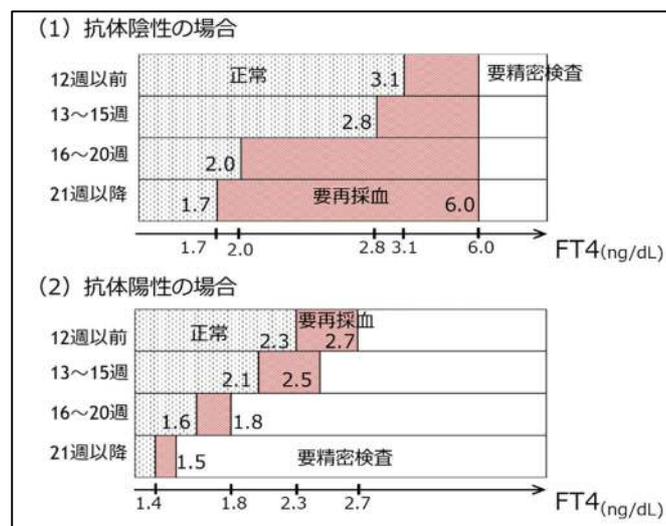


図2 FT4の判定基準



図3 年度ごとの初回検体数と医療機関数の推移

2-4 精密検査とフォローアップ

産婦人科医療機関は、本検査の結果、要精密検査と判定された妊婦に対し、市内の甲状腺専門外来を有する医療機関を受診するように指導する。また、精密検査を行った医療機関は、診断結果と治療方針を診断結果報告書により産科主治医と当所に報告することとし、これによりフォローアップを行うことができる体制とした。

3. 結 果

3-1 実施状況

最近5年間に本検査を受検したのは31,522名であった。また、2018年4月から2023年3月までの札幌市の出生数61,054人を分母として概算した検査受検率は約52%であった。

本事業を開始した1986年度から2022年度までの期間における年度ごとの初回検体数と、検査申込みのあった医療機関数の推移を図3に示した。本検査を受検したのは延べ297,951名であった。検査申込みのあった医療機関数のデータが残っている1994年度以降2022年度までの期間に検査申込みのあった医療機関は73施設あり、1996年度には最も多い48施設からの申込みがあった。2022年度の検査申込医療機関数は19施設であった。

最近5年間の受検者の平均年齢は31.1歳、初回検査時の平均妊娠週数は12.0週であった。いずれ

もこの期間内では年度ごとの変動はみられなかったが、平均年齢を既報²⁻⁴⁾と比較すると、1995～1999年度では28.5歳、2000～2007年度では29.2歳、2008～2017年度では30.6歳であり、徐々に上昇する傾向がみられた。

3-2 検査結果

検査の結果、322名(1.02%)が要再採血判定となったが、このうち47名は転院もしくは産院で再検査を実施した等により当所へ再採血検体は送付されず、再検査実施数は275件であった。また、初回検査で要精密検査判定となったのは195名(0.62%)、再検査で要精密検査判定となったのは57名(0.18%)であった(図4)。

初回検査で要再採血または要精密検査となった例の内訳を検査項目(TSH、FT4)別に図5に示した。TSH高値(甲状腺機能低下症疑い)のために最終的に要精密検査となったのは161名(0.51%)、FT4高値(甲状腺機能亢進症疑い)のために要精密

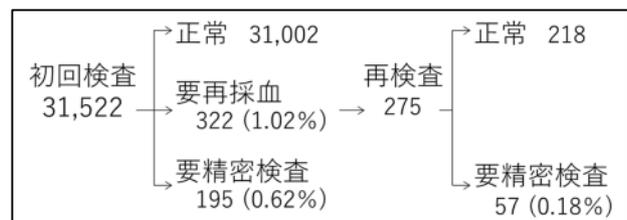


図4 検査結果 (判定内訳)

表1 精密検査初診における診断 (TSH 高値)

診断	人数
バセドウ病治療後の甲状腺機能低下	2
橋本病	85
（内） 顕性甲状腺機能低下症	15 (15)
（内） 潜在性甲状腺機能低下症	52 (48)
（内） 甲状腺機能正常	18 (5)
その他の甲状腺機能低下症	48
（内） 顕性甲状腺機能低下症	3 (3)
（内） 潜在性甲状腺機能低下症	43 (40)
（内） 子宮卵管造影に起因する TSH 上昇	2 (2)
正常	11
不明	1

内訳のカッコ内は受診後即治療開始となった人数

検査となったのは 91 名 (0.29%) であった。

精密検査対象となった 252 名のうち、当所に診断結果報告書が届いたのは 232 名分で、報告書の回収率は 92% であった。232 名のうち、TSH 高値 (甲状腺機能低下症疑い) により要精密検査となった 147 名の診断結果を表 1、FT4 高値 (甲状腺機能亢進症疑い) により要精密検査となった 85 名の診断結果を表 2 に示す。

TSH 高値により要精密検査となった妊婦のうち橋本病が 85 名で、そのうち顕性甲状腺機能低下症の 15 名のほか、潜在性甲状腺機能低下症の 48 名、甲状腺機能正常の 5 名についても、甲状腺剤による治療が開始された。橋本病以外の甲状腺機能低下症の 48 名についても、そのほとんどにおいて治療開始となっていた。

FT4 高値により要精密検査となった妊婦のうちバセドウ病は 20 名で、1,576 人に 1 人の頻度であった。54 名が妊娠初期一過性高 FT4 血症の診断で、このうち 17 名は橋本病合併例であった。

4. 考 察

4-1 実施状況について

甲状腺疾患は、男性に比べて女性に多くみられ、妊娠中の甲状腺機能異常を放っておくと、流産や

表2 精密検査初診における診断 (FT4 高値)

診断	人数	頻度
バセドウ病	20	1/ 1, 576
無痛性甲状腺炎	3	1/10, 507
妊娠初期一過性高 FT4 血症 (橋本病合併例：17)	54	1/ 584
甲状腺ホルモン不応症	1	1/31, 522
正常	2	
不明	5	

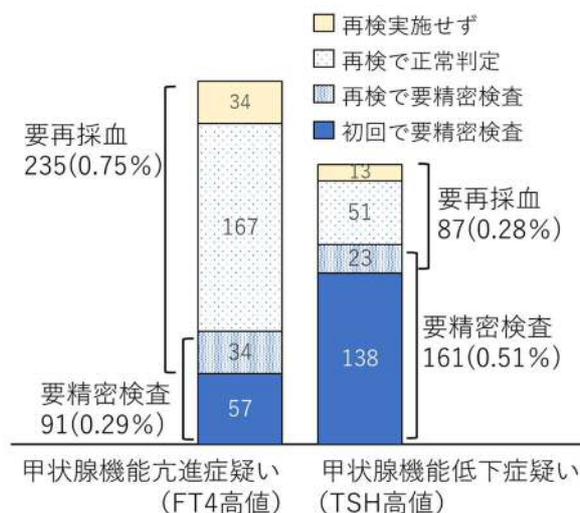


図5 検査陽性例の検査項目別の内訳

早産、妊娠高血圧症候群などの発症リスクが高くなり、生まれてくる子どもにも直接的又は間接的に悪影響を与えることが知られている^{6,7)}。札幌市では、母子保健事業の一環として甲状腺疾患を有する妊婦を早期に発見し、適切な管理と治療により、正常な分娩と健康な児の出産が行われることを目的に、妊婦を対象とした甲状腺機能検査を1986年6月に開始した。図3に示すように、1996年から2019年までは初回検体の年間受付数が7,500~10,000件程度で推移していたが、2020~2022年度は6,221件、5,386件、4,445件と減少していた。検査申込のあった医療機関数についても、2006年度以降徐々に減少していた。特に、検査申込数の多かった医療機関2施設が、2019年度から2020年度にかけて本事業への参加を取りやめたこ

とから検査数が大きく減少することとなった。近年、医療機関においてIT化やオーダーリングシステムの導入が進んでいる中で、甲状腺機能検査だけのためにろ紙への採血を行う必要のある本検査を継続することが困難となったことが理由の一つとして考えられる。

4-2 TSH 高値例について

TSH は高値であるが FT4 は正常である状態は潜在性甲状腺機能低下症とよばれ、一般的には必ずしも治療の対象とはならないが、妊娠中は非妊娠時に比べて必要とされる甲状腺ホルモンの量が多く、一般的に治療すべきとされる TSH の値よりも低値での治療が推奨されている⁶⁾。表 1 に示すとおり、甲状腺機能低下疑いで精密検査を受診した妊婦では、顕性甲状腺機能低下症のみならず、潜在性甲状腺機能低下症の多くが即治療開始となっており、本検査が早期の治療開始と健康管理に貢献できていることがうかがえる。

4-3 FT4 高値例について

検査の結果、バセドウ病による甲状腺機能亢進症と診断されたのは 20 名で、受検者全体の 1,576 人に 1 人の頻度であった。札幌市と同様に、ろ紙血による妊婦甲状腺機能検査を実施している東京都予防医学協会の 2020 年度の検査結果⁸⁾では、バセドウ病と診断されたのは 2,042 人に 1 人の頻度と報告されており、当所の結果と大きな差はない。

妊娠中のバセドウ病の診断では、妊娠初期に胎盤から分泌される hCG の甲状腺刺激作用により引き起こされる妊娠初期一過性高 FT4 血症 (GTH) との鑑別が問題となる。GTH では多くの場合治療が不要であるが、今回のデータでは、要精密検査となつて GTH と診断されたのは 54 名 (0.17%) であった。一方、FT4 高値により要再採血となつたが再検査の結果正常となつて精密検査判定とはならなかった 167 名 (0.53%) も GTH であったと考えられる。本検査の FT4 の判定基準 (図 2) は、抗体保有の有無

と妊娠週数に応じたものを設定しており^{2,3)}、この判定基準により再検査を行うことで、不必要な要精密検査例を減らし、検査の精度をある程度上げることが出来たと考えられる。

5. 事業の中止について

札幌市では、札幌市医師会及び札幌市産婦人科医会の協力の元、1986 年より有料で本検査を実施してきた。本検査は、乾燥ろ紙血を検体として扱い、TSH と FT4 の検査系を新生児マススクリーニングのものと併用することで、効率的な全体運用が可能であった。また、検査精度に関しては、抗甲状腺抗体である AMC と ATG を測定し、当該抗体陽性群と陰性群との間で異なる判定基準を設定することにより、偽陽性を減らすことが出来た。

しかし、AMC 及び ATG の測定試薬が、令和 4 年 6 月製造分をもって製造中止となり、この試薬を使用できるのは、令和 5 年 5 月までとなることが判明した。これらの試薬の代替品としては、測定原理の異なるいくつかの方法によるものがあるが、従来の試薬に比べて高価であり、かつ、専用の測定機器の導入に莫大な費用がかかることから、代替品への切り替えは極めて困難であった。先に述べたように、本検査は AMC 又は ATG が陽性か陰性かによって異なる基準値で結果判定をすることで、甲状腺機能異常を効率的に発見することが可能となっているものであり、仮に TSH と FT4 の測定結果のみで従来の基準値により判定した場合、偽陽性数が大幅に増え、現行の検査精度の維持は困難となり、検査の有用性は著しく低下すると見込まれた。

産婦人科学会の診療ガイドライン 2020⁶⁾では、妊婦における甲状腺機能スクリーニングは、全妊婦ではなく臨床症状や既往歴を有するハイリスク妊婦に限って行うことが勧められている。当所では、コストを抑えつつ、効率的に甲状腺機能異常妊婦を見つけることが出来る体制で、症状にかかわらず全妊婦を対象とした検査を継続してきたが、

AMC と ATG の測定が不可能となれば、ガイドラインに示されているように産科医療機関において選択的に甲状腺の検査をする方が合理的であると判断し、本検査は令和 5 年 3 月 31 日をもって中止することとなった。

6. 結 語

2018 年 4 月から 2023 年 3 月までの 5 年間の妊婦甲状腺機能検査の検査結果をまとめた。受検した 31,522 名のうち、252 名が要精密検査判定となった。精密検査の結果、バセドウ病による甲状腺機能亢進症が 1,576 人に 1 人の頻度で見つかった。甲状腺機能低下症で即治療開始となったのは、計 113 名であった。甲状腺機能異常を有する妊婦が高い頻度で見ついていることから、本検査は、妊娠・出産期を中心とした母子の健康増進に一定の意義を果たしてきたと考えられる。

しかし、検査試薬の一部が製造中止となったことにより、今後も本検査事業を継続していくことが困難になったことから、本事業は令和 5 年 3 月 31 日をもって中止となった。

7. 謝 辞

妊婦甲状腺機能検査事業にご協力いただきました札幌市産婦人科医会会員の先生方ならびに医療機関スタッフの皆様、事業開始当時より貴重なご助言やご教示をいただきました上條桂一先生をはじめ甲状腺専門医の先生方、精密検査を担当していただきました医療機関の先生方に深謝いたします。

8. 文 献

- 1) 本間かおり, 三上篤, 福士勝 他: 札幌市における妊婦甲状腺機能スクリーニング～過去 1 年間の実施成績～, 日本マス・スクリーニング学会誌, 7(3), 19-26, 1997
- 2) 本間かおり, 三上篤, 水嶋好清 他: 札幌市における妊婦の甲状腺機能スクリーニングとそ

の児のクレチン症スクリーニング検査結果について, 札幌市衛生研究所年報, 23, 62-69, 2002

- 3) 吉永美和, 藤倉かおり, 花井潤師 他: 札幌市における妊婦甲状腺機能スクリーニング, 札幌市衛生研究所年報, 35, 50-52, 2008
- 4) 藤倉かおり, 山岸卓弥, 阿部正太郎 他: 妊婦甲状腺機能検査結果 (2008~2017 年度), 札幌市衛生研究所年報, 46, 76-81, 2019
- 5) 水嶋好清, 福士勝, 荒井修 他: 乾燥濾紙血液を用いる妊娠婦人の甲状腺機能に関する基礎的検討, ホルモンと臨床, 35, 589-594, 1987
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 日本産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf. 2023 年 6 月 13 日閲覧
- 7) 荒田尚子: 妊娠と甲状腺疾患, 日本内科学会雑誌, 103, 924-931, 2014
- 8) 東京都予防医学協会母子保健検査部小児スクリーニング科: 妊婦甲状腺機能検査の実施成績, 東京都予防医学協会年報, 51, 110-114, 2022