

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

本間 かおり 三上 篤 水嶋 好清 福土 勝* 尾崎 恒一 藤田 晃三

要 旨

妊婦甲状腺機能スクリーニングの過去5年間の検査成績と、その児の甲状腺機能への影響についてまとめた。バセドウ病、橋本病は妊婦において高頻度に認められ、スクリーニングは早期発見と治療管理に有効であった。また、新生児の先天性甲状腺機能低下症スクリーニングにおいては、一部の例で妊娠中に母親から抗甲状腺剤または抗 TSH 受容体抗体の移行による一過性甲状腺機能異常が認められた。

1. 緒 言

甲状腺機能異常は、男性に比べて女性に圧倒的に多く、放置すると循環器や肝、糖代謝など身体のあらゆる機能に悪影響を及ぼす。特に妊婦では流産や早産、妊娠中毒症を起こしやすくなり、胎児にも直接的・間接的な悪影響を与える¹⁻³⁾。また、妊娠中に甲状腺機能異常を全く治療しないまま出産すると、児の神経心理学的発達に影響を与えるという報告もある⁴⁾。しかし、甲状腺疾患に関しては既に治療法が確立されており、早期に異常を見つけて適切な治療・管理を行うことによって、正常な分娩が期待できる⁵⁻⁶⁾。

そこで札幌市では母子保健事業の一環として1986年6月より妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングを実施し、これまで多くの甲状腺機能異常妊婦を発見してきた⁷⁾。一方、新生児を対象とした先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)検査は、先天性代謝異常検査、先天性副腎過形成症検査とともに、生後4~7日目に採血された血液を用いて実施されている。全国的には甲状腺刺激ホルモン(TSH)を指標として行われているが、札幌市ではTSHに加え、遊離型甲状腺ホルモン(FT4)を全検

体で測定し、原発性クレチン症ばかりでなく、中枢性クレチン症や遅発型クレチン症、新生児バセドウ病を含む患児の早期発見に大きな成果を上げてきた⁸⁻⁹⁾。

今回、妊婦甲状腺機能スクリーニングの最近5年間の実施成績と、受検妊婦から生まれた児のクレチン症スクリーニング結果についてまとめ、妊婦とその児の甲状腺機能の関係について考察したので報告する。

2. 方 法

2-1 対象

対象は、1995年4月から2000年3月までに札幌市内の産婦人科医療機関を受診し、本検査を希望した妊婦である。本研究のためのインフォームドコンセントを得る目的で、妊娠と甲状腺機能の関係や母体の甲状腺機能異常と児との関係などを記載したパンフレットを医療機関にて配布した。検査を希望する妊婦は医療機関に受検の申し込みをし、医療機関では妊婦甲状腺機能検査専用のろ紙に採血、乾燥後当所へ郵送した。

* 保健福祉局健康衛生部生活環境課

2-2 検査項目

乾燥ろ紙血液中の TSH 及び FT4 濃度を市販の酵素免疫測定法 (ELISA) キット (ENZAPLATE N-TSH 及び ENZAPLATE N-FT4 : バイエルメディカル社製) により測定した。また, 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) 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, 当所で乾燥ろ紙血液用に改良¹⁰⁾して測定した。

2-3 基準範囲と判定基準

TSH と FT4 の基準範囲を表 1 に示した。FT4 は妊娠週数と共に低下するため, 週数別の基準値を設定した。なお, AMC と ATG は血清希釈倍数 100 倍相当以上を陽性とした。初回検査の陽性判定基準値は表 1 の基準範囲と AMC・ATG の測定成績をもとに設定した(表 2)。

表1 妊婦におけるTSH・FT4基準範囲

妊娠週数	FT4 (ng/dl)	TSH (μU/ml)
-5	0.70 - 2.00	6.0
6 - 9	0.70 - 2.30	
10 - 13	0.60 - 2.10	
14 - 15	0.50 - 1.90	
16 - 17	0.50 - 1.80	
18 -	0.50 - 1.60	

表2 妊婦スクリーニング初回検査の陽性判定基準

		AMC or ATG	判定
TSH (μU/ml)	6 ~ 8	+	要再採血
	8 ~ 10	+ or -	
	10 ~ 20	-	
	20 ~	+ or -	要精密検査
FT4	< 基準範囲下限	+	要精密検査
		-	要再採血
	> 基準範囲上限	-	
	4.0ng/dl	+ or -	要精密検査

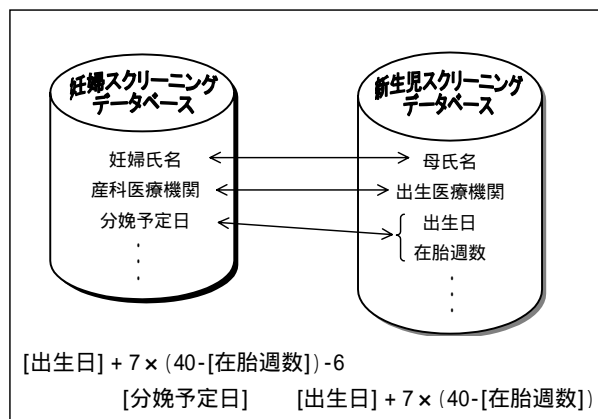


図1 妊婦と新生児データベースの照合

2-4 精密検査とフォローアップ

産婦人科医療機関は, 妊婦スクリーニングの結果精密検査の対象となった受検者に対し, 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した。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システムを確立した。

2-5 新生児マス・スクリーニング検査との照合

新生児マス・スクリーニングのデータベースに登録されている母氏名と, 妊婦スクリーニングのデータベースに登録されている妊婦氏名を元に両データを照合し, 母氏名と妊婦氏名が一致した組み合わせのうち, 新生児の出生医療機関と妊婦の産科医療機関が一致し, かつ新生児の出生日と在胎週数から計算される満期日が, 妊婦の分娩予定日に一致するものを抽出した。(図1)

2-6 新生児の甲状腺機能異常の分類について

クレチン症疑いで要精密検査となった例については, クレチン症検査の追跡調査システムにより, 精密検査担当医師の診断から取りまとめた。クレチン症マス・スクリーニングにおける診断名は厚生省研究班により定義されている¹¹⁻¹²⁾が, 今回, 妊婦の甲状腺機能との関係を考察する都合上, 当所独自

の分類法を設定した。すなわち，精密検査時に TSH 高値かつ FT4 低値であったが，その後正常化したもの 母親から胎盤経由で移行した抗甲状腺剤または阻害型抗 TSH 受容体抗体の影響と考えられる一過性機能低下があり，その後正常化したものスクリーニング時に著しい TSH 高値かつ FT4 低値であったが精密検査時には正常化していたものについては「一過性甲状腺機能低下症」と分類した。また，クレチン症スクリーニングで高 TSH を示したが，上述の「一過性甲状腺機能低下症」当てはまらないものを「その他の一過性高 TSH」と分類した。

3. 結果

3-1 妊婦スクリーニングの実施状況

1995 年 4 月から 2000 年 3 月までのスクリーニング受検妊婦数は 45,639 名であった。初回検査時の平均妊娠週数は 12.1 ± 5.1 週，受検者の平均年齢は 28.5 ± 4.7 歳であり，ともにスクリーニング開始の 1986 年当初から現在まで大きな変動はない。また，札幌市における出生数を基に概算したこの 5 年間の検査の受検率は，約 57%であった。

検査の結果 655 名(1.4%)が要再検となったが，そのうち 80 名は転院したか産院で再検査を実施したため当所による再検査は行なわれず，実際のスクリーニング再検査数は 575 名(1.3%)であった。また，精密検査の対象となったのは 307 名(0.7%)であった(図 2)。

スクリーニングの結果，精密検査対象となった妊婦 307 名の診断結果を表 3 に示す。バセドウ病(甲

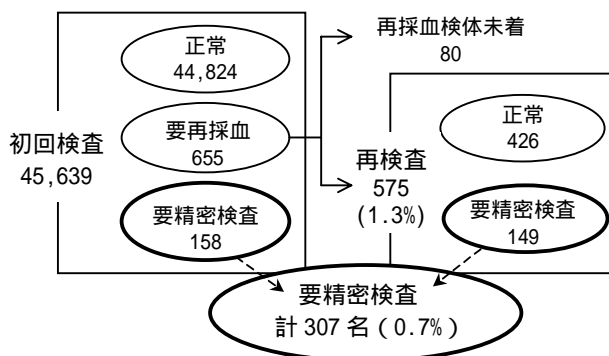


図 2 妊婦スクリーニング検査数と結果

状腺機能亢進症)と診断されたのは 74 名(0.16%)であった。このほか，バセドウ病の術後か治療中であつたためにスクリーニングで甲状腺機能低下状態であった 12 例を加えるとバセドウ病の頻度は 1:531 であつた。橋本病による甲状腺機能低下症と診断されたのは 58 名(0.13%)であつた。

3-2 妊娠週数と TSH・FT4 値の推移

図 3 に，抗甲状腺抗体の有無別の，妊娠週数と TSH 及び FT4 の平均値の関係を示した。TSH は妊娠前期は抗体陽性群で高値を示したが，18 週以降は有意差がなくなった。抗体陰性群の TSH は妊娠 8-9 週頃まで漸減した後，やや上昇して 16 週以降はほぼ一定になった。FT4 はいずれの週数においても抗体の有無による差異は認められなかったが，平均値は妊娠経過とともに徐々に低下した。

3-3 スクリーニング受検妊婦の児のクレチン症検査結果

期間中スクリーニングを受検した妊婦 45,639 名のうち，31,365 名(68.7%)はその児が当所のクレチン症検査データベースにおいて照合できた。ただし，双生児等を含むため，児の実数としては

表 3. 精密検査結果(1995.4-2000.3)

甲状腺機能亢進症	
バセドウ病	74
妊娠前期一過性高 FT4 血症	
抗甲状腺抗体陽性	16
抗甲状腺抗体陰性	65
その他	4
甲状腺機能低下症	
橋本病	58
バセドウ病術後・治療中など	12
その他(抗甲状腺抗体陰性)	9
妊娠前期一過性高 TSH 血症	
抗甲状腺抗体陽性	29
抗甲状腺抗体陰性	6
正常	2
不明	32
計	307

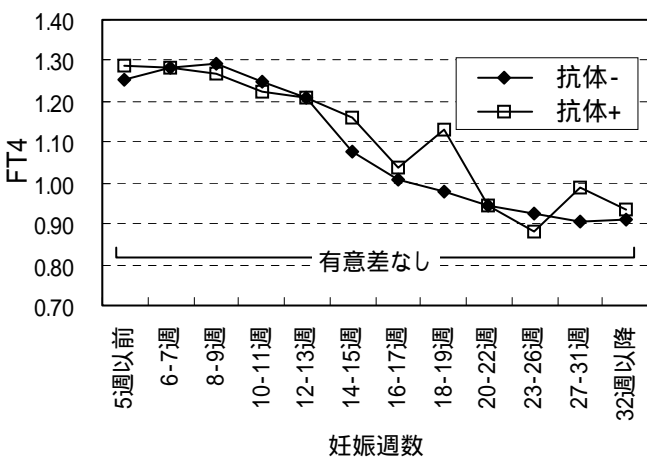
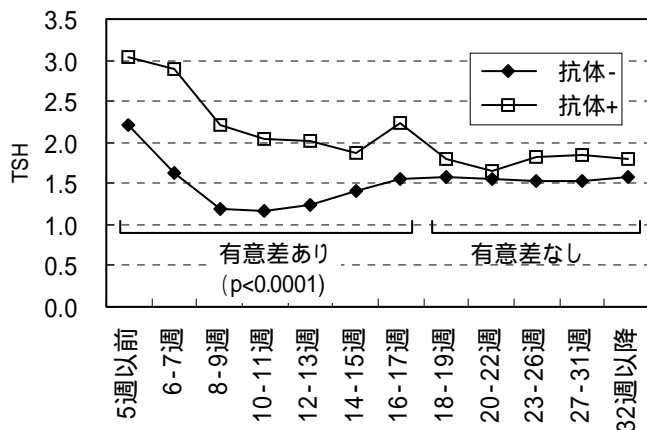


図3.抗体保有有無と妊娠週数別TSH・FT4平均

31,644名となる。この31,644名の児のうち、クレチン症疑で要精密検査となった35名の診断結果を表4に示す。クレチン症と診断された18名の母親の妊婦スクリーニング結果は全て正常であった。新生児一過性甲状腺機能低下症6名のうち4名は、バセドウ病であった母親が服用していた抗甲状腺剤の影響によるものであり、残りの2名は、甲状腺機能低下であった母親の阻害型抗TSH受容体抗体が胎児に移行したことによるものであった。新生児一

表4. 妊婦スクリーニング受検者の児の甲状腺機能

クレチン症	18
一過性甲状腺機能低下症	6
(抗甲状腺剤移行によるもの)	4
(阻害型抗体移行によるもの)	2
その他の一過性高TSH	10
一過性低T4血症(他疾患有)	1

表5. 母親の抗体保有の有無と児のTSH・FT4値

母親の抗甲状腺抗体 ^{*1}	新生児クレチン症検査		
	新生児数	TSH ($\mu U/ml$)	FT4 (ng/dl)
陽性	n=2,801	2.8 ± 2.7	2.14 ± 0.45
陰性	n=28,564	2.8 ± 2.2	2.15 ± 0.45

*1 陽性...AMC・ATGいずれか陽性
陰性...AMC・ATGいずれも陰性

*2 有意差なし

過性低T4血症であった児の母親は、妊婦スクリーニング後にバセドウ病と診断され治療中であった。一方、新生児スクリーニング時にTSH高値であったが精密検査受診時は正常化していた「その他の一過性高TSH」10例の母親は全て妊婦スクリーニングで正常であった。

母親の抗甲状腺抗体(AMC, ATG)保有の有無と児のTSH・FT4値との関係について表5に示した。いずれの平均値も母抗体陽性群と陰性群で差はなく、抗甲状腺抗体の有無と児の甲状腺機能との関連は認められなかった。

3-4 クレチン症スクリーニング結果とその母の妊婦スクリーニング受検状況

母親が妊婦スクリーニングを受検していた場合と、受検していなかった場合とで、クレチン症スクリーニング検査結果に差があるかを調べるため、1995年10月から2000年9月に出生し、クレチン症スクリーニングを受検した新生児86,491名について、その母親の妊婦スクリーニング受検状況を検索した。表6に示すとおり、31,461名の児についてその母氏名が妊婦スクリーニングのデータベースの妊婦氏名と一致・照合できた(以下、受検群)。しかし残りの55,030名については照合できず、これらを未受検・検索不能群(以下、未受検群)とした。

86,491名の新生児のうち、クレチン症スクリーニングで要精密検査となったのは79名で、このうち36名は妊婦スクリーニング受検群、43名は未受検群であった。精密検査の診断結果は、受検群からの

表 6. クレチン症検査結果とその母の甲状腺機能

クレチン症スクリーニング結果 (1995.9 ~ 2000.9 出生)	妊婦スクリーニング受検の有無と妊娠中の甲状腺機能				計	
	受検群 (31,461)			未受検・検索不一致群 (55,030)		
	甲状腺機能亢進	甲状腺機能正常	甲状腺機能低下	不明		
スクリーニング陰性	432	30,800	193	54,987	86,412	
スクリーニング陽性 (要精密検査)	クレチン症	0	18	0	26	44
	一過性甲状腺機能低下症	1	2	3	5	11
	その他の一過性高 TSH	0	10	0	5	15
	一過性低 T4 血症	1	0	0	2	3
	新生児バセドウ病	0	0	0	1	1
	不明, その他	0	1	0	4	5
計	434	30,831	196	55,030	86,491	

クレチン症が 18 名(中枢性クレチン症 3 名を含む)で 1 : 1,748 の頻度となり, 全体のクレチン症の頻度(1 : 1,966)と差は認められなかった。また, クレチン症 18 名の母親の妊婦スクリーニング結果は全て正常であった。

一過性甲状腺機能低下症であった 11 名のうち 6 名は妊婦スクリーニング受検群, 5 名は未受検群であった。受検群の 6 例中母親が妊婦スクリーニング受検時機能低下であった例は 3 名で, このうち 2 例は橋本病である母親から児に移行した阻害型抗 TSH 受容体抗体によるものであった。6 名のうち残りの 4 名の母親はバセドウ病で, 機能亢進していた 1 例以外はスクリーニング受検時に既に治療中であったため, 機能低下または正常になっていた。いずれも, 母体からの抗甲状腺剤の移行による一過性機能低下症例であった。一方, 未受検群の母親から生まれた一過性機能低下症の児 5 例は, いずれも甲状腺機能低下症の母親からの阻害型抗 TSH 受容体抗体の移行が原因であった。

また, その他の一過性高 TSH は妊婦スクリーニング受検群で 10 例, 未受検群で 5 例に認められた。

一過性低 T4 血症であった 3 名の児の母親は, いずれもバセドウ病であり, 児への過剰な甲状腺ホルモンの移行による下垂体の抑制によるものであった¹³⁾が, このうち妊婦スクリーニング受検群の 1 例は

極小未熟児で他の疾患を合併していた。

新生児バセドウ病は 1 例で認められた。母親はスクリーニング未受検群であったが, バセドウ病の治療をしていた。

4. 考 察

今回, 新生児スクリーニングのデータベースと妊婦スクリーニングのデータベースの照合を行い, クレチン症検査結果と母親の妊婦甲状腺スクリーニング受検の有無または検査結果との関係について調べた。その結果, クレチン症は妊婦スクリーニング受診群の中では正常者からのみ発見され, 頻度も 1 : 1,748 と全体の頻度(1 : 1966)と有意差はなく, 母親の甲状腺機能は特に影響していないものと考えられた。

母親の甲状腺機能異常が児に一過性甲状腺機能低下症を発症させた例は, 抗甲状腺剤の影響によるものと阻害型抗 TSH 受容体抗体の影響によるものがある。抗甲状腺剤による影響は, 受検群で 4 名にみられた。母親がバセドウ病で甲状腺機能が亢進している場合は, 妊娠中に積極的に抗甲状腺剤を服用すべきであり, 抗甲状腺剤過剰による新生児の機能低下は一時的なもので問題はないと言われている⁵⁾。ただし, 妊娠中のバセドウ病はヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の影響による妊娠一過性甲状腺機能亢

進症（GTH）との鑑別が問題とされており¹⁴⁻¹⁵⁾，中にはバセドウ病ではないのに治療されてしまった例がある可能性も否定できない。バセドウ病の治療に関して正しい治療と管理を望むとともに，スクリーニングの段階で GTH との鑑別を可能にしたいところである。実際，東京都の妊婦甲状腺機能スクリーニングでは，FT4 高値であった例について hCG を測定することによって，バセドウ病との鑑別に効果を上げており¹⁶⁾，当所のスクリーニングでも今後 hCG を確認検査法の一項目にすべきと考えている。

障害型抗 TSH 受容体抗体の影響による新生児一過性甲状腺機能低下症に関しては，産後の児の機能低下よりも，母親の妊娠中の甲状腺機能低下状態が未治療であった場合が問題視される。最近 Haddow らは，胎生の時に母親から十分な甲状腺ホルモンが供給されていない場合には，児の神経心理学的発達に悪影響を及ぼすと報告⁴⁾し，注目を集めている。しかし妊娠前期に甲状腺機能低下状態であっても，治療を受けて妊娠後半にはそれが正常化した場合には，児の知能にも影響を及ぼさないという報告¹⁷⁾もあり，妊婦スクリーニングの重要性が再認識された¹⁸⁾。今回，スクリーニングで機能低下が指摘されていたにもかかわらず，管理不良などにより児が一過性機能低下となった例が認められ，今後よりいっそう適切な治療・管理が望まれる。また，産婦人科を受診する妊婦をはじめ，妊娠可能年齢の女性に対して甲状腺機能検査の重要性を啓蒙し，スクリーニング受検率を改善するための対策を講じる必要がある。

なお，クレチン症スクリーニングで高 TSH 値が認められていながら，当所では原因が把握されていない一過性の症例を，本稿では便宜上「その他の一過性高 TSH」と分類した。もし真の要因が把握出来ていれば，厚生省研究班によって定義¹¹⁻¹²⁾されている一般的な診断名を用いて，「一過性甲状腺機能低下症」または「乳児一過性高 TSH 血症」，あるいは「正常」と分類可能である。例えば胎児造影・消毒剤に

よる母体や新生児へのヨード大量暴露などが原因であれば「一過性甲状腺機能低下症」と定義できる。これらの「その他の一過性高 TSH」は，母スクリーニング受検群において 10 例(0.03%)，未受検群において 5 例(0.01%)あり，受検群・未受検群の割合を考えると，受検群で多く認められている。この原因は不明であるが，ヨードの影響があるとすれば，医療機関におけるヨード消毒剤使用の有無，あるいはヨード含有食品摂取についての食事指導内容などを調査し，妊婦スクリーニング実施医療機関と非実施医療機関とを比較することにより，証明できる可能性がある。実際，クレチン症検査における TSH と FT4 の平均値を，医療機関別に比較するとそれぞれ有意差が認められる。特に，クレチン症検査の初回検査で高 TSH を示し再採血検査では正常化している場合には，ヨードが甲状腺機能に影響した可能性が高いので，それらを含む詳しい調査が今後は必要である。

5. 結 語

妊娠中のスクリーニング検査により，甲状腺機能異常妊婦は高頻度で発見され，早期発見と治療管理に有益であった。一方，新生児クレチン症検査では，一部の例で抗甲状腺剤または抗 TSH 受容体抗体の経胎盤移行等による一過性甲状腺機能異常が認められた。

妊婦スクリーニングをより効果的なものにするために，スクリーニングで異常を認められた妊婦が妊娠中・産後を通して確実に内分泌専門医のフォローを受けるよう，関係機関との連携を強化していくとともに，クレチン症検査で発見される一過性高 TSH の原因を追求していきたい。

謝辞：スクリーニングの採血をしていただきました札幌市産婦人科医会関係各位、妊婦甲状腺機能精密検査を担当して頂きました札幌市妊婦甲状腺機能検査協議会の先生方、クレチン症精密検査を担当して頂きました北大小児科、札幌医大小児科の先生方、

児への影響に関してご助言をいただきました池田町立病院小児科原田正平先生,ならびに検査資材の一部をご供与いただいた北海道赤十字血液センターに深謝致します。

6. 文 献

- 1) 藤本征一郎,服部哲夫,出店正隆:甲状腺機能亢進症と妊娠中毒症,臨床婦人科産科,40,277-281,1986
- 2) 百溪尚子:自己免疫性甲状腺疾患と妊娠・出産,医学のあゆみ,157,100-104,1991
- 3) 松浦信夫:自己免疫性甲状腺疾患を有する母親とその新生児,医学のあゆみ,157,110-113,1991
- 4) Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child: N Engl J Med, 341,549-555,1999
- 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,3951,37-42,2000
- 6) 百溪尚子:母親の甲状腺機能低下と児の知能,内分泌・糖尿内科,11,477-483,2000
- 7) 本間かおり,三上篤,福土勝他:札幌市における妊婦甲状腺機能スクリーニング~過去11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
- 8) 水嶋好清,福土勝,荒井修他:TSH,FreeT4同時測定による先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング,札幌市衛生研究所年報,16,51-58,1988
- 9) 三上篤,本間かおり,水嶋好清他:TSH・FT4全検体測定によるクレチン症スクリーニングの再評価,日本マス・スクリーニング学会誌,10(2),59,2000
- 10) 水嶋好清,福土勝,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
- 11) 猪俣弘明,新美仁男,青木菊磨他:クレチン症全国調査のための診断名の定義および症例調査票,平成6年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」報告書,185-187,1995
- 12) 猪俣弘明:新生児マス・スクリーニングの成績と対応-乳児一過性高TSH血症の評価を中心に-,小児内科,30,871-875,1998
- 13) Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, et al: The Mechanisms of Transient Hypothyroxinemia in Infants Born to Mothers with Grave's Disease. Pediatric Research, 42, 214-218, 1997
- 14) Tanaka S, Yamada H, Kato E, et al: Gestational transient hyperthyroxinaemia(GTH): screening for thyroid function in 23163 pregnant women using dried blood spots, Clinical Endocrinology, 49,325-329,1998
- 15) 百溪尚子:妊娠中のBasedow病の治療-残された問題へのアプローチ-,医学のあゆみ,178,377-381,1996
- 16) 百溪尚子,伊藤國彦:妊婦甲状腺機能検査の平成12年度実施成績と若い女性の検査の必要性,東京都予防医学協会年報,31,145-153,2002
- 17) Hong L, Momotani N, Yoshimura J N, et al: Maternal hyperthyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny, Arch Intern Med, 154, 785-787, 1994
- 18) Fukushi M, Honma K, Fujita K: Correspondence to the Editor, N Engl J Med, 341,2016, 1999

Results of Screening for Thyroid Disorders in Pregnant Women and Their Infants in Sapporo City

Kaori Honma, Atsushi Mikami, Yoshikiyo Mizushima
Masaru Fukushi*, Tsuneichi Ozaki, Kozo Fujita

These five years we detected a lot of cases of thyroid disorders such as Grave's disease and Hashimoto disease by the screening program targeting pregnant women in Sapporo city. In consequence of transplacental anti-thyroid drugs or anti-thyroid antibodies from mothers with thyroid diseases, some of their newborns were detected to have high TSH or low FT4 level by the congenital hypothyroidism screening.

*Public Environment Section, Health and Welfare Bureau of Sapporo City