トピックス

IX. 最近の話題

2. 妊娠と甲状腺疾患

荒田 尚子

要 旨

Basedow病や慢性甲状腺炎などの甲状腺疾患は妊娠可能年齢の女性に多くみられることから、甲状腺疾患の診療を行う上で妊娠中の管理にも精通しておく必要がある。Basedow病では、チアマゾールの催奇形性とPTUの重篤な副作用リスクの両者を考慮して良好な甲状腺機能のコントロールを目指す必要があり、時に甲状腺専門医、産科医および新生児科（小児科）医との連携が必要となる。慢性甲状腺炎ではレボサイロキシン量の細やかな調節が重要である。

〔日内会誌 103：924～931, 2014〕

Key words Basedow病, 慢性甲状腺炎, 妊娠, チアマゾール, 催奇形性

はじめに

Basedow病や慢性甲状腺炎などの甲状腺疾患は妊娠可能年齢に好発し、我が国における性別・年齢別通院率の調査では、同年齢女性の1,000人に6～9人は同疾患で通院中といわれている。また、妊婦の1,000人に1～3人に甲状腺機能亢進症や機能低下症が合併するといわれ、潜在性甲状腺機能異常も含めると数パーセントに異常がみられる¹⁾。未治療やコントロール不良の甲状腺機能亢進症の場合は流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全、新生児甲状腺機能異常などの発症リスクが一般妊婦に比較して高く、未治療または不十分な治療の甲状腺機能低下症も流産、妊娠高血圧症候群、胎盤

早期剥離、低出生体重児、分娩後出血、児の発達への影響などが起こることがあるので、妊娠中のみならず妊娠前からの適切な管理が必要である¹⁾。妊娠中の甲状腺機能の変動や、甲状腺疾患が妊娠に与える影響、薬物治療の胎児への影響を踏まえた上での管理が重要である。

1. 妊娠中の甲状腺機能の生理的な変動 (図1)²⁾

妊娠時にはエストロゲンの増加によってサイロキシン結合蛋白 (TBG) が増加し、血中総サイロキシン (TT4)、は増加する。生理作用を発揮する遊離T4 (FT4) はTBGの増加の影響を受けないので、妊娠中の甲状腺系の評価にはTT4ではなくてFT4を用いることが多い。妊娠10

独立行政法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科

Endocrine Diseases: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: IX. Recent Topics; 2. Thyroid disease in pregnancy.
Naoko Arata: Division of Maternal Medicine, Center for Maternal-Fetal-Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Japan.

図 1. 妊娠中の甲状腺機能関連の指標の変化（ヨード欠乏や自己免疫性甲状腺疾患を除く）

（TBG：サイロキシン結合蛋白，TT4：血中総サイロキシン，FT4：遊離サイロキシン，Tg：血中サイログロブリン，TV：甲状腺容量）（文献 2）

表 1. 妊娠初期の甲状腺機能亢進症の鑑別

	Basedow病	hCGによる一過性甲状腺機能亢進症
罹患時期	さまざま	妊娠 7～15 週
甲状腺腫（大きさ硬さ）	さまざま	小さく軟，または（－）
眼症状	（＋）または（－）	（－）
FT4 高値の程度	さまざま	5 ng/dl 以下が多い
TSH 低値の程度	<0.01 μ U/ml	<0.01 μ U/ml ときに 0.01 μ U/ml ～正常下限
TRAb (TBII) *	（＋）まれに（－）	（－）
TSAb *	（＋）ときに（－）	（－）ときに（＋）
血中絨毛性ゴナドトロピン (hCG)		>50,000～75,000 IU/l

* 抗TSH受容体抗体の測定法はTSH受容体結合阻害活性（TBII，いわゆるTRAb）と甲状腺刺激抗体（TSAb）の 2 法がある。

甲状腺疾患診療実践マニュアル 第3版 文光堂，2007 より引用

週をピークに胎盤から分泌されるヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）はわずかな甲状腺刺激作用を有するため，同時期を中心にFT4の軽度上昇とTSH（thyroid stimulating hormone）の軽度低下をしばしば認める。妊娠中・後期には，FT4値は非妊娠時に比べて低値（キットによりその程度はさまざまである）を示すため，甲状腺機能低下の指標としてはより敏感に甲状腺機能低下を反映するTSHを用いる。その上限値は，妊娠第1三半期は2.5 μ U/ml，妊娠第2，3三半期3.0 μ U/mlとなる。胎児甲状腺は10～12週にヨード摂取が始まり，18～20週にT4分泌を開始する

が，胎内では低T3状態を保つ。また，母体のT4は一部胎児に移行することがわかっている。

2. 妊娠初期の甲状腺機能亢進症の鑑別

妊娠初期にみられる甲状腺機能亢進症では，Basedow病と，一般妊婦の2～3%にみられるhCGのTSH受容体刺激作用に由来する妊娠性一過性甲状腺機能亢進症（gestational transient thyrotoxicosis）との鑑別が重要である（表1）。TSH受容体抗体の測定法はTSH受容体結合阻害活性（TBII，いわゆるTRAb）と甲状腺刺激抗体

トピックス

(TSAb) の2法があるが、TRAbの測定が有用である。TRAbが陰性の場合、ほぼ妊娠性一過性甲状腺機能亢進症であり、悪阻などへの対症療法が中心となり、4～6週後にFT4の正常化を確認する。

3. Basedow病の管理

1) Basedow病の妊娠前管理

Basedow病の多くは妊娠中には軽快し、抗甲状腺薬の減量・中止が可能な場合が多いが、コントロール不良の場合は、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全、胎児甲状腺腫や新生児甲状腺機能異常などの発症頻度が一般妊婦に比較して高くなる¹⁾。また、それらのリスクは妊娠前からの治療で軽減されるので、妊娠前からのコントロールが重要である。

抗甲状腺薬には、チアマゾール (MMI、メルカゾール[®]) とプロピルチオウラシル (PTU、プロパジール[®]またはチウラジール[®]) の2種類がある。一般的にはMMIのほうが効果、副作用、コンプライアンスの面で優れていることから、非妊娠時はMMIを第一選択として使用する。

しかし、妊娠初期のMMIの胎児への暴露は、頭皮欠損、食道閉鎖と気管食道瘻、後鼻孔閉鎖、臍腸管遺残、臍帯ヘルニア等の組み合わせを示す奇形症候群 (チアマゾール奇形症候群) と関連していることが明らかにされ、日本では、特に臍腸管関連奇形と臍帯ヘルニアとの関連性が強いことが報告されている^{3,4)}。その頻度は少なくとも1.8%以上であることが報告されていることから^{3,4)}、器官形成期である妊娠初期は可能な限りMMIの継続を避けるべきと考えられる。チアマゾールの催奇形性リスクとPTUの重篤な副作用リスクの両者の最小化を両立させて良好な甲状腺機能のコントロールを目指す必要があり、個々の症例に応じた妊娠前管理方法を選択する。例えば、MMIで妊娠前に甲状腺機能を良好にコ

ントロールし、MMI維持量 (1日10 mg以下) でのコントロールが可能となったらPTUに変更する、もしくは基礎体温測定や妊娠検査薬による早期妊娠確認、妊娠確認後のMMIからPTUやヨウ化カリウムへの薬剤変更やMMIの中止を指導する。難治性の場合や抗甲状腺薬に重篤な副作用を認めた場合などは、外科的治療やアイソトープ治療を考慮する。2011年に日本甲状腺学会から出された「妊娠初期のチアマゾール投与に関する注意喚起について」の一部を表2に示した。

現在、国内で「妊娠初期に投与されたMMIの妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study : POEM Study) が多施設で行われており³⁾、妊娠判明後のMMIの中止・変更でよいのか、PTUや無機ヨウ素と先天異常リスクとの関連性はどうか、薬剤選択とその他の妊娠転帰との関連性などについて2015年には最終解析で明らかにされる予定である。

2) 妊娠中のBasedow病の管理

妊娠初期に初めて甲状腺機能亢進を指摘され、かつTRAbが陽性の場合はBasedow病の合併と考えられる。Basedow病は妊娠性一過性甲状腺機能亢進症を合併しやすいため、妊娠10週前後にFT4が高値 (>5 ng/dl) の場合、機能亢進症状が強い場合や切迫流産などの早急に甲状腺機能を是正しなければならない場合を別として、2～3週後にFT4、TSHの経過をみて抗甲状腺薬治療を行うか否かを判断する。早急な治療が必要な場合、FT4の改善がみとめられない場合にはヨウ化カリウム丸 (末) を1日10 mg～50 mgを併用する。妊娠初期のMMIの使用は、チアマゾール奇形症候群との関連性があるので、妊娠初期はPTUを第1選択薬とするが、妊娠中期 (妊娠16週～) 以降であれば副作用や効果の観点からMMIを第1選択薬とする。機能亢進の程度や緊急性によってPTUは1日200～300 mg (分2～分3)、MMIは1日15～30 mg (分1～分

表 2. 妊娠初期のチアマゾール投与に関する注意喚起について（一部抜粋）：日本甲状腺学会ホームページ（2011. 11. 30）（<http://www.japanthyroid.jp/doctor/information/index.html>）

- Basedow病による妊娠への悪影響を避けるためには、妊娠前に抗甲状腺薬やその他の方法で甲状腺機能のコントロールを十分に行うことが重要である。
- 妊娠初期のチアマゾール内服をできるだけ避けるために、妊娠は計画的に行う必要がある。
- チアマゾールの服用を継続しながら妊娠する場合には、基礎体温測定と市販の妊娠診断薬等で妊娠の早期確認を指導し、妊娠が判明した時点でチアマゾール内服を中止して直ちに来院させる。可能な限りチアマゾールは中止し、必要であればプロピルチオウラシルや無機ヨウ素に変更する。
- 副作用などでチウラジールが使用できない場合や、抗甲状腺薬治療では甲状腺機能を正常化できない場合には、手術やアイソトープ治療によって甲状腺機能を正常化してから妊娠する方法を考慮する。
- 妊娠中に抗甲状腺薬を開始する場合には、妊娠初期*はプロピルチオウラシルを第1選択薬とするが、妊娠中期（妊娠16週）以降であれば副作用や効果の観点からチアマゾールを第1選択薬とする。
*後鼻孔閉鎖・食道閉鎖発生の時期は妊娠7週まで、臍関連奇形発生の時期は妊娠9週まで、頭皮欠損発生の時期は15週までと考えられている。
- プロピルチオウラシルが副作用などで使えないなどの理由で、妊娠初期にチアマゾールを継続する場合には、臍関連奇形その他のチアマゾール関連先天異常合併のリスクに関して患者にカウンセリングを受ける方法があることを知らせる。（妊娠と薬情報センターホームページ参照：URL：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>）

2) で開始し、2週毎にFT4値（およびFT3値）をみながら漸減する。妊娠前から管理されているBasedow病の場合、妊娠初期は前述のとおり可能な限りMMIの使用は避け、PTUもしくはヨウ化カリウムに変更する。妊娠中は薬物の減量・中止が可能なことが多いが、それらが見込めない場合は妊娠16週以降にMMIに変更する。ヨウ化カリウムの場合は急に中止すると甲状腺機能は増悪するため、MMIと併用しながら漸減・中止する。変更の際には、PTU 150 mgをMMI 10 mg相当の効果として薬量を調整するのがよい。抗甲状腺薬開始または変更後は2週ごとに最低2カ月間は白血球数、白血球分画および肝機能をチェックし、無顆粒球症の症状出現時（咽頭痛や38℃以上の発熱）には医師に連絡するよう説明する。無機ヨウ素をBasedow病の治療に用いた際の胎児の甲状腺機能抑制作用は抗甲状腺薬より弱いとの報告があり⁵⁾、無機ヨウ素の母体への副作用は稀で即効性があることから、軽症の場合は1日10～50 mgのヨウ化カリウム投与により様子を見ることもあるが、確立された治療ではない。

胎児甲状腺が機能し始める妊娠20週以降は、抗甲状腺薬は胎盤を移行し、母体より胎児の甲

状腺機能をより強く抑制する傾向がある（図2-1）。妊娠後期は、FT4値を非妊娠時の正常上限値付近に維持することで胎児の甲状腺機能低下を避けるといわれているが、FT4値を非妊娠時の正常上限値にするとFT3は非妊娠時の上限値を超えて母体の甲状腺機能は亢進することが多い。妊娠高血圧症候群、糖代謝異常、切迫早産などを合併する場合は母体のFT3やFT4値の正常化を優先させる必要があり、その場合は胎児甲状腺腫や新生児甲状腺機能低下に注意が必要となる。妊娠後期までに抗甲状腺薬の漸減・中止ができない場合は、母体甲状腺機能亢進による症状や妊娠への悪影響と胎児甲状腺腫や新生児甲状腺機能低下症に注意が必要であり、産科や新生児科（小児科）との連携が重要である。また、抗甲状腺薬治療で重篤な副作用が出現した場合、高用量の抗甲状腺薬でも甲状腺機能がコントロールできない場合は外科治療を考慮する。外科治療の最も適した時期は妊娠中期といわれている。放射線ヨウ素療法は妊娠中および授乳中は禁忌となる。

3) 胎児・新生児Basedow病の予測

Basedow病による甲状腺機能亢進症では、甲状腺刺激活性を有する抗TSH受容体抗体が胎盤

トピックス

図 2-1. 母体Basedow病の胎児甲状腺機能への影響—母体に手術やアイソトープ治療の既往のない場合—
妊娠 12 週くらいから児の甲状腺は機能をしはじめ 20 週以降には下垂体-甲状腺系も完成する。T4 の胎盤通過は一部と限られているが、甲状腺機能亢進症の原因となっている甲状腺刺激IgGは胎盤を通過する。胎児の甲状腺が完成した妊娠 20 週以降は母体の甲状腺刺激IgGは胎児の甲状腺も刺激し、抗甲状腺薬も胎盤を通過するために、母体の甲状腺機能亢進症の治療をうまく行えば、同時に胎児の機能亢進症の治療となる。

を通過して胎児に移行するために、約 1～2% の Basedow 病母体の新生児に一過性甲状腺機能亢進症が認められる。多くの Basedow 病の場合、妊娠中に抗 TSH 受容体抗体 (TRAb, TSAb) は低下する。一方で、妊娠後半になっても TRAb が 10 IU/l 以上 (第 1 世代では 50% 以上) または TSAb が中等度高値以上の場合は新生児・胎児甲状腺機能亢進症の可能性が高く⁶⁾、新生児科医との連携が重要となる。

外科治療やアイソトープ治療の既往がなければ母体への抗甲状腺薬が自然に胎児の治療となるが (図 2-1)、これらの治療の既往のある場合は、母体の甲状腺機能が落ち着いていても、妊娠 20 週までに抗 TSH 受容体抗体を測定する。抗体価が高く、胎児頻拍や胎児発育遅延などがあれば、胎児心拍数や経腹超音波による胎児甲状腺腫評価などを指標として抗甲状腺薬で治療し、母体はレボチロキシシン (チラーヂン S[®]) 投与で機能低下を避ける (図 2-2)。

4) 授乳中の薬物療法

日本甲状腺学会のガイドラインでは⁷⁾、1 日 300

mg 以下の PTU、1 日 10 mg 以下の MMI であれば、完全母乳であっても十分児の甲状腺機能に影響はないとされ、それ以上の抗甲状腺薬内服の場合は、服用から 6 時間までは人工栄養とするか、乳児の甲状腺機能のチェックを勧めている。欧米では、PTU の重篤な肝障害を理由に授乳中の第 1 選択薬は MMI である⁸⁾。授乳中の母体への無機ヨード投与は、乳腺上皮細胞のナトリウムヨウ素トランスポーターによる母乳中へのヨード濃縮のため、極力避けるかやむをえない投与の場合は乳児甲状腺機能のチェックを行う。

4. 甲状腺機能低下症

1) 甲状腺機能低下症が妊娠に与える影響

明らかな甲状腺機能低下症は不妊や流早産、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剝離、貧血、分娩後出血、帝王切開、新生児集中治療室入院などのリスクが増加することがいわれており、その治療によってそのリスクは軽減されることから適切な治療が重要となる^{1,8-10)}。一方、胎児

図 2-2. 母体Basedow病の胎児甲状腺機能への影響—母体に手術やアイソトープ治療の既往のある場合—
母体が手術やアイソトープ治療などの甲状腺を小さくする治療を行っている場合は、妊娠 20 週以降母体の甲状腺刺激IgGは胎児の甲状腺を刺激し胎児機能亢進症になることがある。その場合は、抗甲状腺薬や無機ヨードで胎児治療を行うが、母体の甲状腺機能は抑制されるためレボサイロキシンによるホルモン補充療法が必要となることが多い。

の甲状腺機能が働き始める前、すなわち妊娠前半に母体に甲状腺ホルモン不足があると胎児の甲状腺に問題がなくても児の精神神経学的発達が遅れるとの見解がある¹¹⁾。いずれも、ヨウ素摂取量が十分とはいえない地域からの報告であり、ヨウ素摂取充足から過剰地域である日本の成績とは一致していない¹²⁾。

TSH 2.5 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 以上の非常に軽い潜在性甲状腺機能低下であっても、甲状腺自己抗体が陽性であることと独立して流産に関連があることが報告されている。また、妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症と子癇前症や周産期死亡リスク増加との関連性も明らかにされている。さらに、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の場合、これらの妊娠への悪影響がレボチロキシンによる介入により改善・消失することがランダム化比較試験で示されていることから、甲状腺自己抗体陽性の場合、妊娠前、妊娠第 1 三半期ともにTSH 2.5 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 未満に甲状腺機能をコントロールすることが推奨される⁸⁻¹⁰⁾。

2) 甲状腺機能低下症の妊娠中の管理

妊娠中の甲状腺機能低下症の原因の多くは慢性甲状腺炎である。妊娠 5 週から 15 週にかけて甲状腺ホルモンの需要が約 1.4 倍に増大することより妊娠成立後は甲状腺ホルモンの増量が必要となることが多い。米国ガイドラインに沿った妊娠に関連したレボチロキシン治療中の慢性甲状腺炎の管理を表 3 に示した。妊娠第 1 三半期は 4 週毎に、その後は 26~32 週に一度FT4, TSH の測定を行い、血中TSHレベルを、妊娠第 1 三半期は 2.5 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 未満、妊娠第 2 三半期以降は 3.0(3.5) $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 未満を目標に補充量の調整を行う^{9,10)}。妊娠後、甲状腺機能低下症が判明した場合にはレボチロキシン 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ (分 1) を、FT4 は正常でTSHのみ増加の潜在性甲状腺機能低下症の場合には 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ (分 1) から開始するのがよい。

3) 産後の甲状腺機能異常

産後の甲状腺機能異常は出産後一般の妊産婦の約 5~10% に出現し、特に甲状腺自己抗体陽性の妊産婦では高率に機能異常が発生する。出

トピックス

表 3. 米国ガイドラインに沿った妊娠に関連したレボチロキシシン (LT4) 治療中の慢性甲状腺炎の管理について

妊娠前のコントロール目標	TSH値<2.5 μU/mlになるようLT4 を調整.
妊娠成立後のLT4 増量	・ 妊娠テストが陽性になったら 25 ~ 30% ~ の増量が 1 日量を週に 9 日分 (29%の増量) に増加する ・ LT4 量は通常は妊娠 4 ~ 6 週までに増量
妊娠中LT4 治療のTSH値の指標	TSH値を各妊娠三半期の基準値内もしくは下記基準内に正常化 第 1 三半期 (~ 13 週) : (0.1) ^{*1} - 2.5 μU/ml 第 2 三半期 (14 週 ~ 27 週) : (0.2) ^{*1} - 3.0 μU/ml 第 3 三半期 (28 週以降) : (0.3) ^{*1} - 3.0 (3.5) ^{*2} μU/ml
TSH値モニターの頻度	TSH値を第 1 三半期は 4 週毎にモニターし, 妊娠 26 ~ 32 週の間に母体のTSH値を最低 1 回はチェック
産後LT4 量の調整	分娩後, LT4 は妊娠前の量に減量
産後TSH値フォローの時期	産後 6 ~ 12 週と 6 か月時, または臨床的に必要な時期

米国甲状腺学会ガイドライン (2011)⁸⁾・米国内分泌学会ガイドライン (2012)⁹⁾

・米国臨床内分泌学会&米国甲状腺学会成人甲状腺機能低下症臨床ガイドライン (2012)¹⁰⁾ から引用

^{*1} 米国甲状腺学会ガイドライン (2011) のみ推奨.

^{*2} 米国臨床内分泌学会および米国甲状腺学会成人甲状腺機能低下症臨床ガイドライン (2012) の推奨値.

産後 2~4 カ月に発症する甲状腺中毒症のほとんどは破壊性甲状腺中毒症であり, 引き続き 5~8 カ月に甲状腺機能低下症となることが多い (産後甲状腺炎). 甲状腺自己抗体を有する女性は, 産後 6 から 12 週, および 6 カ月時に甲状腺機能をチェックすることが望ましい⁹⁾.

おわりに

妊娠中の甲状腺疾患は, 妊娠中の母体の甲状腺系の変化と胎児の甲状腺機能の発達, 甲状腺機能異常が妊娠の転帰や胎児に与える影響, 薬物療法への胎児への影響などを理解して管理する必要がある. 特に, 母体抗TSH受容体抗体高値例や妊娠後期になっても薬物療法が必要なBasedow病合併妊娠の場合は, 経験のある甲状腺専門医, 産科医および新生児もしくは小児科医との連携が重要である. また, 慢性甲状腺炎をもった女性の妊娠前管理, 妊娠中および産後管理においては通常以上に甲状腺機能の細やかなコントロールが必要となる.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- Casey BM, Leveno KJ: Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 108: 1283-1292, 2006.
- Burrow GN, et al: Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 331: 1072-1078, 1994.
- 荒田尚子: 【甲状腺疾患—診断・治療の最新動向—】妊娠と甲状腺疾患 抗甲状腺薬に関するPOEMスタディの概要. 日本臨床 70: 1976-1982, 2012.
- Yoshihara A, et al: Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. J Clin Endocrinol Metab 97: 2396-2403, 2012.
- Momotani N, et al: Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 75: 738-744, 1992.
- Momotani N, et al: Power of TSAAb/TBII in diagnosing fetal thyrotoxicosis and predicting neonatal hyperthyroidism. Thyroid 17 (S1): S-66, 2007.
- バセドウ病治療のガイドライン 2011. 第 1 版. 南江堂, 東京, 2011.
- Stagnaro-Green A, et al: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 21: 1081-1125, 2011.
- De Groot L, et al: Management of thyroid dysfunction

during pregnancy and postpartum:an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97 : 2543–2565, 2012.

- 10) Garber JR, et al : Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine practice:official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 18 : 988–s984,

2012.

- 11) Haddow JE, et al : Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 341 : 549–555, 1999.
- 12) Momotani N, et al : Neurodevelopment in children born to hypothyroid mothers restored to normal thyroxine (T₄) concentration by late pregnancy in Japan : no apparent influence of maternal T₄ deficiency. J Clin Endocrinol Metab 97 : 1104–1108, 2012.