臨床 妊娠によりthyroid stimulating hormone (TSH)

高値を呈したクレチン症の1例

群馬大学医学部第一内科 大島喜八◇ 高橋京一 馬原充彦

小内 亨 岡田秀一 小林節雄

群馬大学医学部附属病院内分泌内科 小林 功

概要 症例は28才、生後3カ月にクレチン症と診断され、舌根部甲状腺を有していた。TBG異常は無く、サイロキシン (l - T_4) 100 μ g/日の内服で甲状腺ホルモンレベルは正常に保たれ妊娠した。血中TSHは妊娠経過と共に上昇し、26週には121 μ U/mlに達し、 l - T_4 200 μ g/日への増量で正常値に向かい、満期正常分娩を迎えた。妊娠経過中、血中 T_3 、フリー T_3 はやや低値を呈し、 T_4 、フリー T_4 は l - T_4 200 μ g/日投与以降に高値を持続した。本症例を通じて、クレチン症妊娠時の甲状腺薬補充量決定の指標にはTSH値が最も有用と考えられた。現在までにクレチン症における妊娠中の甲状腺ホルモン値の経時的変動や治療の報告は少なく、貴重な症例と考え、報告した。
〔日内会誌 77: 399~403, 1988〕

緒 言

生後3カ月でクレチン症と診断され補充療法により妊娠および正常分娩にまで至った28才の症例を経験した。

妊娠中は胎児、胎盤といった新たな条件が加わるため、妊婦への補充甲状腺ホルモン量はそれに合わせ適宜の調整が必要になることが想定される。しかし現在までのところクレチン症の妊娠経過を経時的に観察し、加療した報告はなく、明確な治療指針は提唱されていない。一方クレチン症に対するマススクリーニングが開始されて以来、本邦では約8000人に1人の割合でクレチン症が発見されてきており、その約3分の2を女児が占めていると報告され^{1)~3)}。従って将来的にはクレチン症の患者が妊娠する可能性は増加すると考えられる。

このような状況下での本症例の経験はクレチン症合併妊娠を加療する上での貴重な1資料となると考えられたので、若干の考察を加えここに報告

することとした。

症 例

患者： 28才、女性、主婦、体重40kg、身長147cm。

主訴： クレチン症合併妊娠の管理。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 生後3カ月時甲状腺機能低下症と診断される。初潮15才。月経周期28日型、順。妊娠歴6回。人工流産6回。

現病歴： 生後3カ月時にクレチン症と診断された。以後乾燥甲状腺末の投与を受けたが服薬は不規則で、13才時当院小児科受診の際にはPBI 1.1 μ g/dl、 T_3 RSU 19.1%、総コレステロール245mg/dlと甲状腺機能低下状態であった。以後服薬が強化されたため19才時に小児科より当科を紹介された時点では、乾燥甲状腺末連日0.1gの内服を行っており T_4 4.6 μ g/dl、 T_3 1.62ng/ml、TSH 8.0 μ U/mlと T_4 やや低値、TSHやや高値を呈するものの甲状腺ホルモンレベルはほぼ正常範囲内に

〔昭和62年4月10日受稿〕

A case of cretinism with elevated serum thyroid stimulating hormone (TSH) induced by pregnancy.

Kihachi OHSHIMA, Kyoichi TAKAHASHI, Mitsuhiko UMAHARA, Tohru ONAI, Shuuichi OKADA, Setsuo KOBAYASHI and Isao KOBAYASHI*, The First Department of Internal Medicine, and *The Department of Endocrinology, Gunma University School of Medicine, Gunma

表1. 妊娠にともなう血中甲状腺ホルモン値の経過

妊 娠 週 数	0	8	13	22	24	26	31	35	37	39
T ₃ (ng/ml)	1.19	0.95	0.88	1.34	1.30	1.03	1.52	1.55	1.82	1.54
T ₄ (μg/dl)	7.1	9.1	8.7	11.8	13.1	9.9	18.4	21.9	24.1	20.3
TSH (μU/ml)	1.3	30.6	74.9	126.1	80.1	120.9	12.7	8.5	3.8	2.9
F・T ₃ (pg/ml)	2.64	2.47			1.66	1.39			2.72	2.30
F・T ₄ (ng/dl)	1.27	1.27			1.03	0.78			2.07	1.90
TBG (μg/ml)	21.9	28.0			48.1	47.0				37.0
l-T ₄ (μg/day) 投 与 量	100	100	100	150	150	150	200	200	250	250
BW (kg)	40									53

あった。抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体は共に陰性。甲状腺腫は触知されず、明らかな発育障害や知能障害はなく、月経周期も正常であった。その後当科外来通院しサイロキシン連日100μgの内服でT₃ 1.19ng/ml, T₄ 7.1μg/dl, TSH 1.3μU/mlと甲状腺ホルモンレベルは正常に維持されていたが、28才時昭和60年7月20日を最終月経として妊娠した。なお分娩後2ヵ月におけるサイロキシン投与中止7日後の¹²³I甲状腺シンチグラムでは舌根部に¹²³Iの集積を認め(図1)、異所性甲状腺によるクレチン症と再確認された。¹²³I 24時間摂取率は1.2%と著明な低値を示した。

妊娠後経過(表1): 妊娠後サイロキシン連日100μg投与のまま経過をみていたが、妊娠8週時にはT₄ 9.1μg/dl, フリーT₄ 1.27ng/dlと正常値にもかかわらず、TSH値は30.6μU/mlと上昇を示した。この時T₃は0.95ng/ml, フリーT₃は2.47pg/mlとやや低値を示した。サイロキシン投与量を連日100μgより連日150μgに増量したが、妊娠26週でTSH値は120.9μU/mlとさらに上昇したため、サイロキシンを連日200μg投与に増量したところ妊娠35週時にTSH値は8.5μU/mlと低下したが、なお高値を持続した。この時点でT₃は1.55ng/mlとやや低値、T₄は21.9μg/dlとかなり上昇していたが、サイロキシンをさらに増量し連日250μgとしたところTSH値は2.9μU/mlと正常化しT₃は1.54ng/mlとやや低値、T₄は20.3μg/dlと高値、フリーT₃は2.3pg/mlとやや低値、フリーT₄は1.9ng/dlとやや高値を示した。なお産科的には妊

図1. ¹²³Iによる甲状腺シンチグラフィー。舌根部に集積を認め、正常甲状腺部に集積を認めない。¹²³I 24時間摂取率は1.2%。

娠経過は順調であった。分娩前一般検査所見(表2)にも軽度の貧血と妊娠でよく認められる軽度の総タンパク量の低下以外著変は認められなかった。

昭和61年4月14日妊娠39週にて自然分娩となった。分娩中胎児仮死はあったものの無事出産し、apgar score 9-10-10の体重3025g, 身長47cm, 頭囲31.5cmの体表奇形のない健康な女児を得た。

全妊娠経過中T₃, フリーT₃はやや低値を呈し、T₄, フリーT₄はサイロキシン連日200μg投与以後に高値を呈した。本症例のTSH受容体抗体は+0.1%と陰性であり、分娩直後2度行なったTRHに対するTSH分泌はほとんど反応はなかった(サイロキシン1日投与量250μg)(図2)。

分娩後サイロキシン投与量を連日100μgにもど

表 2. 分娩前一般検査成績

Urine		LDH	251 IU/l
protein	(-)	Al-P	289 IU/l
glucose	(-)	γ -GTP	4 IU/l
Peripheral Blood		LAP	145 IU/l
Hb	10.1 g/dl	T. Bil	0.4 mg/dl
RBC	344×10^4 /cmm	D. Bil	0.1 mg/dl
Ht	29.9 %	Ch-E	3300 IU/l
Electrolyte		TTT	0.7 K単位
Na	139 mEq/l	ZTT	2.7 K単位
K	3.7 mEq/l	BUN	11 mg/dl
Cl	107 mEq/l	Crn	0.6 mg/dl
Ca	8.3 mg/dl	T. Ch	200 mg/dl
P	3.4 mg/dl	CPK	15 IU/l
Blood Chemistry		Amy	198 IU/l
GOT	12 IU/l	TP	5.4 g/dl
GPT	9 IU/l	Alb	3.1 g/dl

図 2. 分娩直後のTRH負荷テスト. TSHの分泌は認められていない。

し経過をみているが、TSH値は $1.7 \mu\text{U/ml}$ であり、 T_3 、 T_4 、フリー T_3 、フリー T_4 を含め正常値を維持している。なお一連のホルモン値については、TSHはRIA2抗体法、 T_3 はRIAビーズ固相法、 T_4 はRIAチューブ固相法、フリー T_3 、フリー T_4 はRIAアマレックス固相法を用いて測定した。

考 察

クレチン症のマススクリーニングは、最近では98%の高実施率で、1985年までに700例以上のクレチン症が報告されている^{1)~3)}。精神発達障害を防ぐには、クレチン症は生後3カ月以内に加療が開始されなければならないとされている⁴⁾⁵⁾。マススクリーニング実施以前には早期発見率が低く、精神遅滞を後遺症として残す例が多かった。まして結婚、妊娠、分娩に至った症例は極めてまれであ

ると考えられる。

クレチン症で妊娠し、その経過をフリー T_3 、フリー T_4 を含め、経時的に観察され、加療により良好な結果が得られた報告は、著者らの検索したかぎり現在のところ見うけられていない。

本症例の特記すべき点は、妊娠中に血中TSHが上昇し、その正常化に要した甲状腺ホルモン補充量が、妊娠前の維持量の約2倍に増大した点であろう。

正常者の妊娠中の血中TSH値は大きくは変動しない⁶⁾。しかし、妊娠中には、甲状腺腫がよく出現する⁷⁾ことから、甲状腺ホルモン動態が変動することが従来より指摘されており、事実、妊娠中には甲状腺ホルモンの合成、分泌が亢進している^{7)~9)}と報告されている。ヒトにおいては、直接に証明はされていないが、妊娠時には、胎盤が形成されることや循環血液量の増大による心臓への負荷が加わることなどの条件に伴って、母体の甲状腺ホルモン需要が増大することは十分推察されることである。このことは、ヒトの胎盤には甲状腺ホルモン脱ヨード化酵素が存在し¹⁰⁾、妊娠時の甲状腺ホルモンを消費する主要な臓器のひとつとなっていることや、少なくとも妊娠初期においては、血中フリー T_4 の増加が認められること¹¹⁾、さらに胎盤よりのHCGが甲状腺を直接刺激し、ホルモン合成、分泌を促進していること¹¹⁾などの報告からもある程度推論される。正常妊娠においては、このような甲状腺ホルモン需要増大を凌駕するだけの甲状腺機能に予備能があるため、血中TSHは増加してこないと考えられよう。

一方慢性甲状腺炎による原発性甲状腺機能低下症においては、妊娠前に甲状腺ホルモンの補充がなされ、euthyroidにある患者については、妊娠しても新たに補充量を増加させる必要はないという報告もある¹²⁾。たしかに残存甲状腺機能予備能が保持されていれば、甲状腺ホルモンの維持量の増加は必要ないと考えられる。むしろ甲状腺機能低下症においては、妊娠前にeuthyroidに十分補充されていたとしても、妊娠後は補充量が増加されなくてもよいという証拠はない¹³⁾とするのが妥当で

あろう。

本症例においては、舌根部甲状腺によるクレチン症であることより、甲状腺予備能は非常に小さく、妊娠に伴う甲状腺ホルモン需要量増大をまかなうことができず、母体が甲状腺機能低下状態となり、血中TSHの上昇がもたらされたものと考えられよう。

このような妊娠中の甲状腺機能を知るには血中TSH濃度測定が最も有効と思われる。血中 T_3 、 T_4 はTBG増加に伴って正常値そのものが上昇し、時々刻々変化する妊娠経過を考えると患者の血中 T_3 、 T_4 値を甲状腺機能を直接反映するものとして捉えることは困難である。さらに血中フリー T_3 、フリー T_4 に関しても妊娠による変化は報告がまちまちであり^{14)~16)}、妊娠初期には上昇する¹¹⁾とする報告以外に一定した結論は得られておらず、甲状腺機能評価としては現在のところ難点が多い。事実本症例においても、血中TSHが $121\mu\text{U/ml}$ と異常高値を示しているが血中 T_3 、フリー T_3 はやや低値を示すものの T_4 、フリー T_4 は正常範囲内であった。なおこの時TBGは $47.0\mu\text{g/ml}$ と高値を示していた。

一般に先天性甲状腺機能低下症においては、甲状腺ホルモンの下垂体におけるTSH分泌に対する閾値が上昇しており、血中 T_3 、 T_4 が正常値であっても、TSHが上昇しているものであるとの報告があった¹⁷⁾。しかし最近では、フリー T_3 、フリー T_4 測定がなされるようになり、先天性甲状腺機能低下症の補充量決定のパラメーターとしてはフリー T_3 、フリー T_4 、TSHが最良であると報告¹⁸⁾されている。しかし妊娠中の血中フリー T_3 、フリー T_4 濃度についての一定の報告がなされていない現在、本症例のようなクレチン症妊娠における甲状腺機能の評価にはフリー T_3 、フリー T_4 値を用いることは尚若干の不安がある。ゆえに血中TSH値を補充量決定の指標とし補充甲状腺ホルモンを適宜増量すべきと考えられる。

本症例において血中TSH値を正常化した時点において血中 T_4 値が高値を示していたことは興味ある点であるが、一般に甲状腺機能低下症患者

を T_4 投与により正常代謝状態にした場合には、血中 T_4 、フリー T_4 が正常高値または高値を示すとの報告¹⁹⁾がなされており、本症例についてもこの現象が認められたものとも考えられよう。本症例の分娩直後に行なったTRH負荷テストにおけるTSH分泌は無反応であり、妊娠後期における本症例の T_4 投与量はやや過剰であったと考えられる。このことは本症例における血中TSH濃度の正常化に要する血中 T_4 濃度は異常には上昇していないことを示しており、上記の現象を支持するものと思われる。

今後マスキングを通じて早期より加療された健常なクレチン症患者は増加し、妊娠に至る症例は増加の一途をたどることが予想される。本症例を通じ、クレチン症妊娠例においては補充甲状腺ホルモン量が増大するものがあることを指摘した。甲状腺機能低下状態での妊娠継続が非常に危険であることは論をまたない²⁰⁾。本症例は母体血中TSH値を指標とし補充甲状腺ホルモン量を非妊娠時のほぼ2倍に増量し正常妊娠および分娩をなした。

今後同様な症例の集積および妊娠時の甲状腺ホルモン動態の詳細な検討によりさらに適切な補充量の決定がなしうると考えられる。甲状腺癌などにより甲状腺全摘術を受けた患者の妊娠、分娩を加療する上でも本症例は貴重な資料を提供する症例と考えられる。

結 語

クレチン症の妊娠に伴う血中甲状腺ホルモン値を経時的に観察し母体血中TSH値を指標とすることで必要甲状腺ホルモン補充量が非妊娠時に比べほぼ2倍に増大したことを観察した。本症例はクレチン症合併妊娠を管理する上で貴重な1資料になると思われる。

文 献

- 1) 中島博徳：本邦におけるクレチン症のマスキング全国調査成績を中心に、産婦人科の世界 38：317, 1986.
- 2) 入江 実、他：厚生省、先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究班、日小会誌 56：1000, 1980.

- 3) 中島博徳, 他: 厚生省, 先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究班, 日小会誌 84: 754, 1980.
- 4) Klein AH, et al: Improved diagnosis of congenital hypothyroidism treated before age 3 month J Pediatr 81: 912, 1972.
- 5) McBaul R, et al: Neurological abnormalities in patients treated for hypothyroidism from early life. Arch Dis Child 53: 611, 1978.
- 6) Amino N, et al: Increase in plasma throtropin-releasing hormone in normal human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 53: 1288, 1981.
- 7) Crooks J, et al: The incidence of goitre during pregnancy. Lancet 2: 334, 1964.
- 8) Abbott AC, Prendergast J: Histology of the thyroid gland in pregnancy. Can Med Assoc J 34: 609, 1936.
- 9) Noble MD, Rowlands S: Utilization of radioiodine during pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 60: 892, 1953.
- 10) Roti E, et al: Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. J Clin Endocrinol Metab 53: 498, 1981.
- 11) Guillaume J, et al: Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: High free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. J Clin Endocrinol Metab 60: 678, 1985.
- 12) Van der Spuy ZM, Jacobs HS: Management of endocrine disorders in pregnancy. Part I — Thyroid and parathyroid disease. Post Med J 60: 245, 1984.
- 13) Longcope C: The male and female reproductive systems. Ingbar SH, et al, ed, Werner's The Thyroid 5th ed JB Lippincott Co, London, 1986, p1196.
- 14) Boss M, Kingstone D: Serum free thyroxine in pregnancy. Brit Med J 2: 550, 1979.
- 15) Yamamoto T, et al: Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotropin and thyrotropin during and after normal pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 10: 459, 1979.
- 16) Osathanondh R, et al: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 42: 98, 1975.
- 17) Schultz RM, et al: Elevated threshold for thyrotropin suppression in congenital hypothyroidism. Amer J Dis Child 134: 19, 1980.
- 18) Focarile F, et al: Free thyroid hormones in evaluating persistently elevated thyrotropin levels in children with congenital hypothyroidism on replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 59: 1211, 1984.
- 19) 飯野史郎: T₄, T₃, T₃U, FT₄, FT₃, TBG. 総合臨床 34: 187, 1985.
- 20) Greenman GW, et al: Thyroid dysfunction in pregnancy. Fetal loss and follow-up evaluation of surviving infants. New Engl J Med 276: 426, 1962.