

- enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity - A mechanism for thrombosis. *Thromb. Haemostas.*, 55: 309~313, 1986.
- 30) Hughes, G.R., Harris, N.N. and Gharavi, A.E.: The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.*, 13: 486~489, 1986.
- 31) Farquharson, R.G., Pearson, J.F., and John, L.: Lupus anticoagulant and pregnancy management. *Lancet*, II: 228~229, 1984.
- 32) Lubbe, W.F., Butler, W.S. and Palmer, S.J., Liggins, G.G.: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet*, II: 1361~1363, 1983.
- 31) Farquharson, R.G., Pearson, J.F., and

5) 内分泌疾患と妊娠

—甲状腺疾患と妊娠を中心に—

新潟大学医学部第一内科教室 (主任: 柴田 昭教授) 津田 晶子・高沢 哲也
伊藤 正毅

Endocrine Disorders & Pregnancy
—Especially, Thyroid Disease in Pregnancy—

Akiko TSUDA, Tetsuya TAKASAWA and Seiki ITO

Department of 1st Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira shibata)

Endocrine disorders are not uncommon in women of reproductive age and influence the course of pregnancy. Especially, Basedow disease has a high incidence in the reproductive years.

We treated 33 pregnant women with thyroid disease during recent 4 years. They consisted of 23 cases with Basedow disease, 6 cases with hypothyroidism and 4 cases with postpartum autoimmune thyroid syndrome. In Basedow disease, only 6 cases became pregnant at remission phase, and 13 cases and 4 cases conceived during anti-thyroid therapy and before treatment. In 12 Basedow's patients with normal thyroid function in first trimester, there were 9 cases (75%) with normal full term delivery. This incidence was not different from that in normal pregnant women. In contrast, in 7 Basedow's patients with hyperthyroid state in first trimester, only 2 cases (29%) had normal delivery. The other 5 cases had various complications including toxemia of pregnancy (2 case), small for date baby (2 cases), and premature birth and neonatal

Reprint requests to: Akiko TSUDA,
Department of First Internal Medicine
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科教室

津田 晶子

death for major malformation (one case). The finding strongly suggested the importance of pregnancy under the euthyroid state.

Key words: pregnancy, endocrine disorders, thyroid disease.

内分泌疾患と妊娠, 甲状腺疾患と妊娠

内分泌疾患と妊娠

内分泌疾患の多くは reproductive age の女性に多発し, 妊娠の成立とその経過に大きく影響する。例えば, 大部分の内分泌疾患が無月経・不妊を来し, 流・早・死産, 妊娠中毒症, 胎児奇形・胎児発育異常, 新生児合併症などの原因となる。一方, 妊娠が内分泌疾患そのものの経過にも影響を与える。妊娠により増悪顕性化するものとして, 甲状腺疾患やクッシング症候群などがあげられるし, 分娩時にクリーゼを起こしうるものに, バセドウ病や褐色細胞腫瘍がある。妊娠後に改善傾向がみられるものに, 自己免疫性甲状腺疾患やアジソン病があり, この両者はまた, 出産後の増悪が多いことが知られている。

当科の内分泌疾患と妊娠合併例は, 過去3年間で37例であったが, そのうち甲状腺疾患が33例と大部分を占めていた。クッシング症候群の3例はいずれも妊娠中に妊娠中毒症状が顕在化して診断されるにいたった。(表1) 本稿では頻度の多い, 甲状腺疾患と妊娠について中心に述べたい。

当科の甲状腺疾患合併妊娠例

甲状腺疾患合併妊娠例では, バセドウ病が23例と最も多く, しかも寛解期妊娠例6例に対し, 治療途中に妊娠した症例が13例と多数であった。(表2) 寛解期に導入してからの妊娠・出産が望ましいことから考えると, 治療途中妊娠例が多い実状は治療当初からの計画的出産指導の必要性を示すものと思われた。

妊娠による甲状腺機能の変化

妊娠時には通常の調節機能に加えて胎盤分泌ホルモンの影響を考えなくてはならない。第一に胎盤性エストロゲン分泌増加に伴って血中の TBG (Thyroxin binding globulin) が非妊時の倍近く上昇する。それに伴って血中 Total T3・T4 値も上昇する。しかし, 真の甲状腺機能の指標として用いられている FreeT4, FreeT3 値, FreeT4 Index は, 妊娠初期はやや高値を示すものの, 妊娠中期後期は非妊娠時と差が無いことが知られている

表1 内分泌疾患と妊娠の合併例

甲状腺疾患	33	(S. 58~61)
クッシング症候群	3	(S. 54~61)
末端肥大症	1	(S. 54~61)

表2 甲状腺疾患合併妊娠例 総数 33

バセドウ病	23	寛解期	6
		未治療	4
		治療中	13
甲状腺機能低下症	6	未治療	2
		補充療法中	4
産褥期自己免疫性 甲状腺症候群	4		

¹⁾²⁾。ただし, AmerexFT4 などの T4 誘導体を用いた FreeT4 RIA Kit を使用した場合には妊娠後期に正常値がやや低下するためその判読には注意を要する¹⁾²⁾。第二に, 妊娠初期には, 胎盤性 TSH 様ホルモンが分泌され, 甲状腺が生理的に刺激された状態となっている¹⁾²⁾³⁾。FreeT4 も一時的に有意の上昇を示し, 高感度イムノラジオメトリックアッセイによる TSH 値も10%の例でバセドウ病と同一レベルに抑制されている。この胎盤性 TSH 様ホルモンのピークは HCG のピークと一致し, HCG そのものではないかと推定されている⁴⁾。

バセドウ病が妊娠転帰に与える影響

バセドウ病が妊娠転帰に与える影響をみる目的で, 妊娠初期の甲状腺機能が亢進していた例と正常範囲にコントロールされていた例にわけて転帰をみると, 機能亢進例では満期正常産が29%のみと正常機能例の75%に比べて著しく低値で, 妊娠中毒症, 低体重児, 早産, 周産期死亡例がみられた。(表3) 百溪らの多数例での検討でも同様な結果で, 機能低下例でも異常出産が増加することが示されている⁵⁾。

表 3 甲状腺疾患の妊娠転帰に与える影響
妊娠時の甲状腺機能と妊娠転帰

妊娠総数	妊娠時の 甲状腺機能	満期正常産	妊娠中毒症	低体重児 2500以下	早産	流産	周産期死亡
19	亢進 7	2 (29%)	2	2	1	0	1 奇形
	正常 12	9 (75%)	1	0	1	1	0

表 4 抗甲状腺剤治療の影響—1

バセドウ病患者より出生した児における奇形発生率
(妊娠初期のメチマゾールの服用および甲状腺機能との関係)

メチマ ゾール 服用	亢 進			正 常			計		
	計	奇 形 児 例 数	発 生 率	計	奇 形 児 例 数	発 生 率	計	奇 形 児 例 数	発 生 率
+	117	2	1.7%	126	0	0.0%	243	2	0.8%
-	50	3	6.0*	350	1	0.3	400	4	1.0
計	167	5	3.0*	476	1	0.2	643	6	0.9

* : P<0.01 亢進対正常

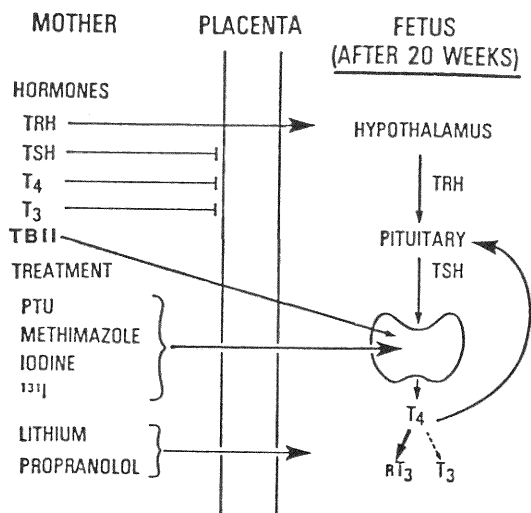
Momotani ら

妊娠がバセドウ病経過に与える影響

網野らの報告によれば、抗甲状腺剤を使用せずに経過をみた寛解期バセドウ病多数例に於いて、HCG がピークを示す時期に一致して甲状腺中毒症の一過性増悪がみられるが、妊娠中期後期では自然軽快し、出産後には約80%の例で種々のタイプの甲状腺中毒症の再発が認められている⁶⁾。

抗甲状腺剤の影響

妊娠して初めて診断される例や抗甲状腺剤治療中に妊娠する例も多く、抗甲状腺剤の催奇形性の有無や至適投与量が問題となる。メチマゾール服用の有無と奇形発生率を検討した百溪らの報告では、服用の有無を問わず、妊娠初期に機能亢進を示した例に3%と奇形発生が高率で、機能正常例ではメチマゾールを服用していても奇形の発生はみられない⁷⁾。(表4) この結果より、バセドウ病で奇形が多いのは機能亢進に原因があって、抗甲状腺剤は催奇形性は無く、むしろ機能を正常化することによって奇形を防ぐと考えられる。一方胎児甲状腺が活動を開始する20W以降においては、胎児甲状腺への薬剤の影響が問題となる⁸⁾。(図1) T3・T4 は胎盤を通過しないが、抗甲状腺剤やバセドウ病治療に併用されるプロプラノロールやヨードなども胎盤通過性があり、胎児への



Maternal-fetal thyroid relationships and the placental transfer of medications to the fetus

図 1 抗甲状腺剤治療の影響—2.
胎児甲状腺への影響
(Werner's the thyroid より)

表5 妊娠合併バセドウ病の治療

妊 娠 前	寛解期に入るか、抗甲状腺剤が最小維持量になるまで避妊指導
妊娠初期	抗甲状腺剤の充分量の投与 安易な減量・中止はしない 無機ヨードの併用可能
妊娠中期	母体の FreeT ₄ を正常上限にするように抗甲状腺剤を減量
後期	TBII を測定して児の合併症を予知する 出産まじかになっても重症甲状腺機能亢進がある場合は 短期間ヨードを併用する
出 産 後	授乳中の抗甲状腺剤は PTU を使用する TBII 高値例・抗甲状腺剤治療例では新生児バセドウ病 に注意する 出産後の再発・増悪に注意して一年間観察

影響を考慮する必要がある。百溪らの報告によれば、胎児と母の FreeT₄ 値を比較すると、PTU 治療の有無に関わらず、良い相関があり、母体の FreeT₄ 値を参考にコントロールしようという。しかし、PTU 治療群では、母の FreeT₄ 値が正常範囲でも児の FreeT₄ 値がやや低い傾向があり、妊娠後期では PTU 投与量は最小限とし、母の FreeT₄ 値を正常上限にコントロールすることが望ましいと指摘している⁹⁾¹⁰⁾。

抗甲状腺剤服用中の授乳については、従来母乳を禁止していたが、近年、PTU では母乳への移行は0.07%にすぎないことが判明している¹¹⁾。百溪らは、PTU100～300mg 投与例の母乳栄養児の甲状腺機能経過を観察し、臍帯血では正常下限例が多くみられ、出産時までは経胎盤的に移行した PTU によって胎児の機能が僅かであるが抑制されていたと考えられるが、授乳期には全例機能の回復をみており、PTU 服用中の授乳に問題の無いことを示した¹²⁾。

以上より、妊娠合併バセドウ病の治療(表5)では、妊娠前には、寛解期に入るか抗甲状腺剤が最小維持量になるまで避妊を指導することが重要となる。妊娠初期には、抗甲状腺剤の充分量の投与をし、重症例ではヨードの投与も可能である。妊娠中期後期には、母体の FreeT₄ 値を正常上限にコントロールするように抗甲状腺剤を減量する。βブロッカーやヨードの使用は避ける。ただし、分娩間近になっても甲状腺機能亢進がコントロールできずクリーゼの危険がある緊急例では短期間ヨードを併用する。出産後は、再発・増悪に注意して一年間の経過観察を要する。抗甲状腺剤治療の継続が必要な例で

は、授乳中は PTU を使用する。

妊娠が甲状腺疾患経過に与える影響

図2に、バセドウ病寛解例の経過を示すが、妊娠前、妊娠中ともに正常機能を示しながら、出産二か月後に一過性甲状腺中毒症を起こしている。寛解例の80%にこのような出産後の再発が見られると言われているが⁶⁾、その3/4は本例のように一過性であり、バセドウ病の持続的再発は1/4に過ぎない。甲状腺中毒症が一過性である例は、本例にみられたように、T₃/T₄ ratio が20以下で、¹²³I up-take では取り込みが見られず、甲状腺機能亢進症状の後に機能低下症状を一過性に来すことがあるなどの特徴を有し¹³⁾¹⁷⁾、その機序として破壊性甲状腺炎が考えられている。

慢性甲状腺炎でも出産後に一時的増悪がみられ、その病勢は抗甲状腺抗体価の推移と並行していることが知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。

図3に、甲状腺疾患の既往の無い例での出産後甲状腺炎をしめす。産後二か月より一過性の機能亢進症状と続いて機能低下症状を起こしたが、半年後には euthyroid state に入っている。本例の T₃/T₄ ratio も20以下で、マイクロゾーム抗体が陽性であることから、潜在性の thyroiditis が産後に一過性に増悪した症例と考えられた。

網野らは、正常妊娠680例の出産後の観察で、その4.4%、約25人に1人に種々の甲状腺機能異常の出現を認め、その85%に抗甲状腺マイクロゾーム抗体を検出した¹⁶⁾。この出産後自己免疫性甲状腺症候群の経過は図4の様に

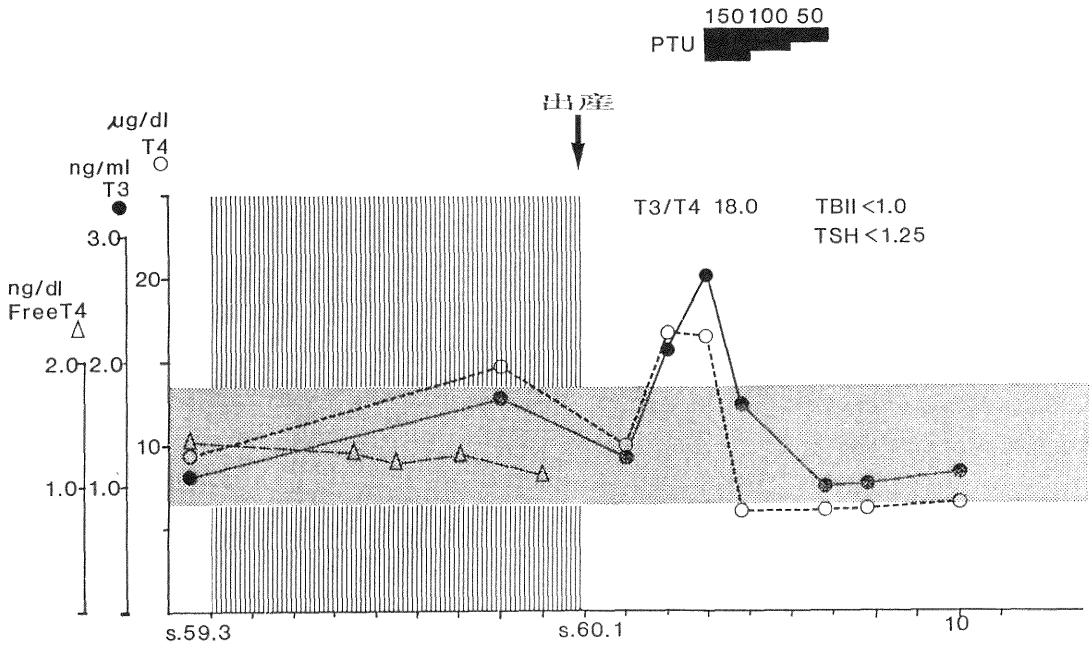


図 2 寛解期バセドウ病で出産後破壊性甲状腺炎を起こした一例

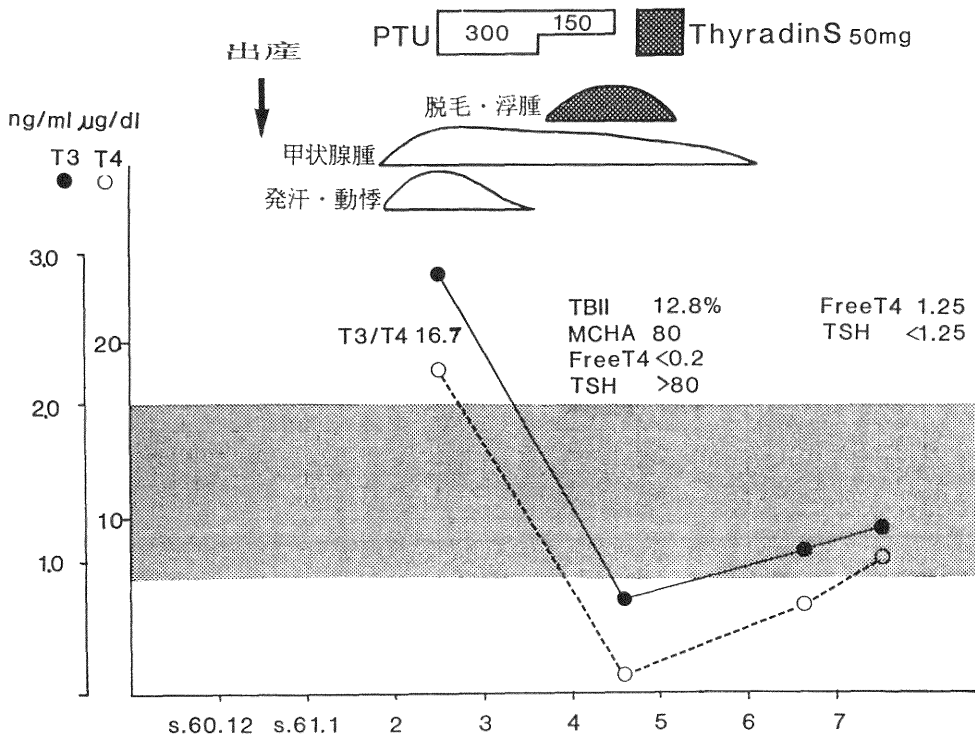


図 3 出産後破壊性甲状腺炎の一例

表 6 出産後自己免疫性甲状腺症候群の治療

甲状腺機能低下症	T3 製剤25～50 μ g/日で経過をみる T4 上昇を確認して中止
甲状腺中毒症	¹²³ I 摂取率・T3/T4 などでタイプの鑑別 破壊性甲状腺中毒症では、 ¹²³ I 摂取率低値、T3/T4 < 20 PTU 無効、 β ブロッカーで経過をみる
臨床的意義	高頻度、25人に1人 産褥期うつ病や不定愁訴と誤診されやすい

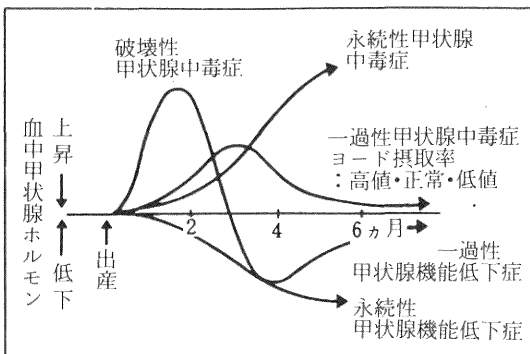


図 4 出産後自己免疫性甲状腺症候群の経過 (Amino ら)

模式化されるが、その90%以上が一過性の経過をたどる¹⁶⁾。本症の治療では(表6)、甲状腺機能低下症に対しては、T3 製剤で経過を見て、T4 の上昇を確認して中止すれば良い。甲状腺中毒症状では、T3/T4 ratio や授乳を一時中止しての¹²³I up-take を行い、破壊性甲状腺炎か否かを診断する。破壊性甲状腺炎では、PTU による治療は無効であるし、甲状腺機能低下症を続発することが多いので使用しない方が良く、症状のある例では β -ブロッカーの投与で経過をみる。本症の臨床的意義は、25人に1人と非常に高頻度であり、症状も産褥期うつ病や不定愁訴と誤診されやすいことである。出産後の婦人においては、本症の存在を念頭において診療にあたる必要があると思われる。

新生児の甲状腺機能異常の発症予知

新生児の甲状腺機能異常の発症予知には母体の TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin) 測定が有用である¹⁸⁾。TBII は TSH の TSH リセプターへの結合に対する阻害活性として測定され、未治療バセドウ病では大多数に高値を認め、甲状腺刺激作用を持っている。

一方、非甲状腺腫性特発性甲状腺機能低下症の一部でも TBII 高値が認められているが、この TBII はバセドウ病で検出されるものとは作用が異なり、TSH 作用の阻害型 TBII で、甲状腺機能低下症の原因と考えられている²⁾。TBII は、胎盤通過性が非常に良く、分娩時の母体血と臍帯血の TBII はほぼ同一レベルを示し、胎児の甲状腺機能に影響を及ぼす¹⁸⁾。

バセドウ病では、治療により TBII が減少するし、多くの妊娠合併例では妊娠中に漸減する。しかし、妊娠末期近くまで TBII の減少がみられない例があることが指摘されている¹⁸⁾。

松浦らが、1980年に初めて、TBII 高値の非甲状腺腫性特発性甲状腺機能低下の母から生まれた新生児一過性甲状腺機能低下症例を報告した。胎盤から移行した TBII 高値による甲状腺機能低下症をきたし、甲状腺ホルモンの一時的補充療法を必要としたが、TBII の低下に伴って甲状腺機能も正常化しており、TBII による異常であったことが示された。

母体の TBII 活性が50%以上の強陽性例で、新生児バセドウ病や、一過性甲状腺機能低下症の出現が多いことが知られており¹⁸⁾、新生児甲状腺機能異常の発症予測の指標として TBII 測定が極めて有用であるとおもわれる。

参 考 文 献

- 1) 網野信行: 妊娠時の甲状腺機能, 医学と薬学, 15: 1180～1201, 1986.
- 2) 網野信行, 宮井 潔: 甲状腺疾患の診断・インビトロ甲状腺機能検査法, 放射線医学大系, 第38巻B 内分泌, pp. 15～32, 中山書店(東京), 1986.
- 3) 網野信行, 他: 高感度イムノラジオメトリックアッセイによる血中 TSH の測定—基礎検討と臨床応用, ホルモンと臨床, 34: 89～92, 1986.

- 4) **Davies, T.F. and Platzen, M.:** HCG-induced TSH receptor activation and growth acceleration in FRTL-5 thyroid cells, *Endocrinol.*, **118**: 2149~2152, 1986.
- 5) 百溪尚子: 妊娠と甲状腺, *産科と婦人科*, **49**: 1265~1271, 1982.
- 6) **Amino N., et al.:** Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **55**: 108~112, 1982.
- 7) **Momotani, N., et al.:** Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **20**: 695~700, 1984.
- 8) **Dorothy, R.H.:** Hyperthyroidism in pregnancy. *Werner's The Thyroid*, ed. by Ingbar, S.H., et al., pp. 1043~1060, J. B. Lippincott Company, pp. 1043~1060, 1986.
- 9) **Momotani, N., et al.:** Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status, *New. Eng. J. Med.*, **315**: 24~28, 1986.
- 10) **Robert, G., et al.:** Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease, *New. Eng. J. Med.*, **304**: 525~528, 1981.
- 11) **Kampmann, J. P., et al.:** Propylthiouracil in human milk, *Lancet*, **I**: 736~737, 1980.
- 12) 百溪尚子, 他: プロピルサイオウラシル服用中の授乳について, *ホルモンと臨床*, **33**: 153~156, 1985.
- 13) **Amino, N., et al.:** Serum ratio triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction induced thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **53**: 113~116, 1981.
- 14) **Amino, N., et al.:** Transient post-paratum hypothyroidism. fourteen cases with autoimmune thyroiditis, *Ann. Int. Med.*, **87**: 155~159, 1977.
- 15) **Amino, N., et al.:** Changes of serum anti-thyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid disease, *Clin. Exp. Immunol.*, **31**: 30~37, 1978.
- 16) **Amino, N., et al.:** High prevalence of transient post-paratum thyrotoxicosis and hypothyroidism, *New. Eng. J. Med.*, **306**: 849~852, 1982.
- 17) **Amino, N., et al.:** Postparatum autoimmune thyroid syndromes. *Autoimmunity and the thyroid*, ed. by Walfish, P. G., et al., pp. 289~314, New York Academic Press Inc. 1985.
- 18) 網野信行, 他: TRAb と新生児甲状腺機能異常, *ホルモンと臨床*, **33**(秋季増刊号): 37~47, 1985.
- 19) **Matsuura, N., et al.:** Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins, *New. Eng. J. Med.*, **303**: 738~741, 1980.