

## 新生児パセドウ病予防方針の作成

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)  
研究協力者：二村真秀

要約：平成8年度の調査において、母体甲状腺機能亢進症からの児84例が最多であった。その薬剤投与については、担当医により様々の回答があった。そこで今回は、アンケートで挙げられた主たる文献などから、プロピルチオウラシル (PTU)、メチマゾール (MMI) 投与についての検討および新生児パセドウの病態に関連した文献よりその予防の指針を作成した。前者の検討について、文献は8件 (英文5件、和文3件) を用いた。妊娠中についてはPTUを推奨する文献が5件であり、MMIを不可とするものが1件であったが、他は明確な記載がなかった。授乳についてはPTU 6件、MMI 2件において推奨されていた。PTU、MMIいずれも「検討中」であるとして明確な記載のない文献も1件あった。後者については、分娩前の母体血清のTBIIの測定、その高値例については詳細な新生児の観察が必要と考えられた。

見出し語：新生児、甲状腺機能亢進症、抗甲状腺剤、母乳保育

緒言：長期薬剤投与を受ける妊婦から出生した児には、その影響が懸念される。平成8年度において実施した調査により、母体甲状腺疾患の存在が最も多いことが判明し、自由意見記載において抗甲状腺剤の投与基準の統一化を望む意見が、特に産婦人科医より多く寄せられた。そこで最終年度にあたり、頻度の高い母体甲状腺機能亢進症の薬物投与および新生児パセドウ病の病態、主たる文献を検討しその予防指針を作成した。

研究方法：平成8年度において実施したアンケート調査の結果を再度検討した。アンケート調査は大西班の研究協力者である伊藤らの調査と同時に実施した。検討対象は1995年1月から12月までの入院患児とし、母体疾患の実数、およびその新生児の管理方法と母乳保育についてアンケート調査を行った。アンケート発送は全国のNICUを有する病院、および大学病院220施設の小児科あるいは新生児科宛とし、必要部分は小児科から産婦人科に依頼して記入していただくようにした。回答は78施設 (35%) より得られた。また、指針作成のために第31回日本小児内分科学会シンポジウム「甲状腺疾患特にパセドウ病妊娠の母体管理」を参考にした。

研究成績：母体甲状腺機能低下症からの児 (A)40例、甲状腺機能亢進症からの児 (B)84例が報告された。そのうち、母体の薬剤内服と新生児に関連があるとされたものは、(B)84例中14例 (16.7%) のみで、内訳は、新生児パセドウ病 (新生児甲状腺機能亢進症) 発症9例、甲状腺機能低下症2例、高TSH血症1例などであった。母体の薬剤服用状況は、プロピルチオウラシル (PTU)37例、メチマゾール (MMI) 24例が報告された。母乳保育に関して、小児科医は56%、産婦人科医は59%で、原則的に「可」としていた。参考とした文献は、「Drugs in Pregnancy and Lactation」「Pediatrics、AAP委員会報告」などが挙げられた。これら2件も含めて、英文 (和訳も含む) 5件、和文3件から、PTU、MMIの投与について検討した。妊娠中には、PTUを推奨するものが5件<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>、MMIを可とするもの1件<sup>4</sup>、MMIを不可とするもの1件<sup>1</sup>であった。授乳中には、PTU 6件<sup>1, 4, 5, 6, 7, 8</sup>、MMI 2件<sup>1, 6</sup>において推奨されていた。PTU、MMIいずれも「検討中」であるとして明確な記載のない文献が1件<sup>2</sup>あった。投与量は、妊娠中ではPTU 150~300mg/日 (経口) にて投与開始し、遊離T4の正常上限値を目標として、妊娠第3期には25~50mg/日程度まで減量でき、場合によっては中止も可能である<sup>2</sup>。すなわち、妊婦甲状腺機能をやや機能亢進状態におくのが良いとされている。授乳中には、PTUは100~400mg/日 (経口) 投与が可能である<sup>11</sup>。MMIは、10~15mg /日 (経口) 投与が可能である<sup>11</sup>。新生児のパセドウ病の指針については、妊娠前よりパセドウ病女性の専門医によるよりよい管理は必要であるが、現在なおコントロール不良は存在する。そのため、以下のような管理が必要と考えられる。

### 指針 (案)

パセドウ病合併妊娠母体は、分娩前にTBII (TRAb:TSH receptor antibodyと同じ意味) の血中濃度を測定する。その値が30%以上を示す母体より、生まれた新生児は、新生児期の甲状腺機能低下症<sup>9)</sup>と亢進症<sup>10)</sup>に注意して経過を観察し、異常があれば早急に児の検査や治療をする。児の経過観察は外来でも可能であるが、生後14日健診は行なう必要がある。

1. 可能であれば、母体および児の血清中TSAb (thyroid stimulating antibody) やTSBAb (thyroid stimulation blocking antibody) の測定も参考にする。
2. TBIIの半減期は13±2.6日<sup>11)</sup>と約40日<sup>12)</sup>との報告があり、児のTBIIの値が正常になるまで経過を追うことが大切である。そして、胎盤移行した抗甲状腺剤による一過性甲状腺低下症に注意する。また、その作用消失後、新生児パセドウ病に移行することがある。
3. 外科的甲状腺切除や放射性ヨードを投与されたパセドウ病母体で血清TBII高値例および専門医にかからずコントロール不良のパセドウ病母体は、新生児パセドウ病のハイリスク群である。

考察：長期薬剤投与が必要な母体疾患で、特に頻度が高いのは甲状腺機能亢進症であった。そして調査の回答の中で、妊娠中、授乳中を問わず、プロピルチオウラシル (PTU)、メチマゾール (MMI) など抗甲状腺剤の投与についての基準が必要であるとの意見が寄せられた。そこで今年度は回答に寄せられた文献を中心に検討した。PTUは妊娠の進行により減量が可能である。授乳中もほぼ同量ないしやや多量であっても不都合はないとされていた。MMIは授乳中の投与がすすめられていた。妊娠・授乳を通じて、PTU投与がすすめられるのではないかとされた。しかし、いずれの文献においてもゆるぎない根拠には乏しく、AAP, Committee on Drugs<sup>6)</sup>においても、授乳中に投与するには適しているが、根拠とした論文がきわめて小規模な症例を対象としたものであることがわざわざ付記されている。母体甲状腺機能亢進症のみならず、母体疾患合併時の妊娠中、授乳中の薬剤投与について、可・不可が明確に判断できるようなデータの集積が必要である。新生児のパセドウ病の予防については、専門医によるパセドウ病母体のより良い管理が基本であるが、コントロール不良例もまだ存在すると考えられるので今回報告した指針も参考にされたい。

結論：母体甲状腺機能亢進症に対する薬剤投与は、妊娠中ではPTU、授乳中ではPTU、MMIが可能であると考えられる。しかし、PTU、MMIを投与可能としているものの、明確な根拠には乏しい。したがって、母体疾患合併時の薬剤投与については、抗甲状腺剤のみならず全体にわたり検討が必要である。また、新生児パセドウ病の予防について新生児側から見た指針 (案) を報告した。

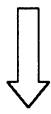
### 参考文献：

- 1) Briggs, G.G., Freeman, R.K. and Yaffe, S.J.(eds) : Drugs in Pregnancy and Lactation. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
- 2) Berkow, R.(ed) : The Merck Manual (日本語版 第1版). Merck & Co., Inc., Rahway, 1992.
- 3) Mandel, S.J., Brent, G.A. and Larsen, P.R. : Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. Thyroid, 4: 129, 1994.
- 4) 百瀬尚子：抗甲状腺薬の妊婦・授乳婦への投与 日本医事新報、No. 3625 (平成5. 10. 9.) : 30, 1993.
- 5) 豊田長康：甲状腺疾患合併妊娠 周産期医学、26(増刊号) : 137, 1996.
- 6) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs : The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics, 93: 137, 1994.
- 7) Aranda, J.V., Hales, B.F. and Rieder, M.F. : Developmental pharmacology. In Fanaroff, A.A. and Martin, R.J.(eds.): Neonatal-Perinatal Medicine; Diseases of the Fetus and Infant. Mosby, St. Louis, pp131, 1997.
- 8) 石井真美、大西鐘壽：薬物摂取と母乳育児 周産期医学、26: 577, 1996.
- 9) 大西鐘壽ほか：Cretinismの新生児期の症状および長期予後について一生後3ヵ月以内の早期診断例13例を中心として一。ホと臨、26:1155, 1978.
- 10) 伊藤進：母親の代謝性および内分泌疾患と胎児との関係。今日の小児診断指針。第2版、前川善平、白木和夫、土屋裕編。医学書院、P345, 1990.
- 11) 網野信行ほか：TRAbと新生児甲状腺異常。ホと臨、33: 37, 1985.
- 12) 猪股弘明ほか：新生児甲状腺機能亢進症における交換輸血の影響およびTSH受容体抗体陽性のパセドウ病母親から出生した新生児の甲状腺機能。ホと臨、42: 641, 1987.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:平成8年度の調査において、母体甲状腺機能亢進症からの児84例が最多であった。その薬剤投与については、担当医により様々の回答があった。そこで今回は、アンケートで挙げられた主たる文献などから、プロピルチオウラシル(PTU、メチマゾール(MMI)投与についての検討および新生児バセドウの病態に関係した文献よりその予防の指針を作成した。前者の検討について、文献は8件(英文5件、和文3件)を用いた。妊娠中についてはPTUを推奨する文献が5件であり、MMIを不可とするものが1件であったが、他は明確な記載がなかった。授乳についてはPTU6件、MMI2件において推奨されていた。PTU、MMIいずれも「検討中」であるとして明確な記載のない文献も1件あった。後者については、分娩前の母体血清のTBIIの測定、その高値例については詳細な新生児の観察が必要と考えられた。