

# 妊婦の先天性代謝異常および内分泌障害

分担研究者 日本大学医学部小児科 北川 照 男  
研究協力者 東北大学医学部小児科 多田 啓 也  
大阪市立小児保健センター 大浦 敏 明  
東京女子医大小児科 村田 光 範

## (1) 糖尿病を除く内分泌・代謝異常の母親の子の調査成績(統報)

日本大学医学部小児科

北川 照 男  
齋 藤 百 子

### 1) はじめに

昭和56年度厚生省心身障害調査研究、妊婦管理研究班は、糖尿病を除く内分泌、代謝疾患の子について大学病院の産婦人科、小児科、内科を対象として全国的な調査を行い、如何なる母体の内分泌、代謝疾患が、どの程度の頻度(妊娠異常や新生児の異常を招く)かについて調査し、臨床的に問題の多いのはむしろ内分泌疾患の妊婦であり、先天性代謝異常症の妊婦は症例も少なく、比較的問題が少ないことを明らかにした<sup>①</sup>。本年度の研究においては、昨年度の一次アンケートに対して、内分泌、代謝疾患の妊娠を経験したと回答した施設に二次調査用紙を送付し、母体と子の実態を調査したので報告する。

### 2) 調査対象と方法

一次調査において、糖尿病を除く内分泌、代謝疾患の妊娠例について経験していると記載のあった101施設、556例について二次調査用紙を送付し、その実態を調査した。

母親の氏名、年令、生年月日、分娩年月日、病名、発症年月、妊娠の既往について調査すると共に、母体の所見については、妊娠前、1~3カ月、4~6カ月、7~9カ月、周産期にかけて、妊娠経過中の治療方法、検査所見、臨床所見を調査した。また、児の生年月日、性、妊娠回数、生下時体重、仮死の有無を記載してもらおうと共に、新生児期、生後1~3カ月、その後にかけて、児に対する治療方法と臨床検査所見、臨床症状について調査した。

### 3) 調査成績

101施設について556例の糖尿病を除く内分泌、代謝疾患患者の妊娠の実態を調査したところ、36施設より回答があり、240例の妊娠の実態が明らかにされた。

#### 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症の妊婦は、過去の報告<sup>④⑤</sup>のように、流・死産の頻度が高く、ヨード剤と鎮静剤で治療した症例は11.1%、抗甲状腺剤で治療した症例では13.3%に流・死産を認めたが、予め外科的に治療した症例では流・死産の頻度は僅かに3.0%であったと報告されている。そして、甲状腺機能亢進症の妊婦の子にみられる新生児一過性甲状腺機能亢進症においては、その症状として甲状腺腫が84%、頻脈が80%、眼球突出が76%と何れも高頻度にみられ、チアノーゼ、肝脾腫、鬱血性心不全、皮膚湿潤などの症状も44~20%の頻度にもみられるといわれている<sup>④⑤</sup>

本研究における調査では、347例中148例(42.7%)の回答が得られたが、報告された148例のうちで妊娠中に甲状腺機能亢進症の症状のなかったものが33.1%、軽い症状を認めたものが44.6%、重篤な症状を認めたものが7.4%で、記載のなかったものは14.9%である。そして、治療してなかったものが12.8%、抗甲状腺剤を与えたものが77.7%、予め手術を施行してあったものが2.7%、その他が6.8%で、その他の10例の内訳は抗甲状腺剤による治療と放射線療法とが併用されたものや、薬物療法と手術とを併用したものなどであった。

わが国の甲状腺機能亢進症の妊婦148例の妊娠では、流産または死産が14.2%、早産が12.2%、正常66.2%であり、その予後は比較的良好であった。しかし、表1に示したように、母体が重篤な甲状腺機能亢進症の症状を有するものでは、流産の頻度が高く、45.4%に流産を認めた。そして、表2に示すように、低出生体重児の出生頻度は、甲状腺機能

亢進症の子においてやや高かったが、母親の症状の有無と、その頻度との間には明かな相関関係は得られなかった。

児に甲状腺機能亢進の症状がみられたものは、145例中6例(4.2%)であり、その頻度は比較的少なかったが、表3に示したように、強い甲状腺機能亢進症の症状のある母体は、これを認めないものや軽症のものに比較して、児に甲状腺機能亢進症状を有するものがやや多く、児に異常を認めないものが少なかった。また、児がその他の症状を示すものも、母親が強い甲状腺機能亢進症の症状を示すものにおいて多くみられたが、調査表に記載されていた児のその他の症状とは甲状腺機能低下症に似ているものが多く、抗甲状腺薬の過剰投与によるものもあるように思われた。

妊婦に対する治療の有無と妊娠の転帰とを比較したところ、抗甲状腺剤を投与している症例と治療をしていない症例で流産の頻度や早産の頻度には差がみられなかったが、低出生体重児の頻度は抗甲状腺剤を投与しているものに多かった(表1, 2参照)。また、児が甲状腺機能亢進症を示した6例はすべて抗甲状腺薬のみで治療されていたものであり、母親が治療されていなかった症例や手術で治療されていた妊婦から生まれた児では、甲状腺機能亢進症状を示した症例はみられなかった。また、抗甲状腺薬を、投与されていた妊婦から生まれた児のうち、少なくとも3例において甲状腺機能低下症の症状がみられたといわれており、適切な量で母体を治療することが必要と思われた(表3参照)。

甲状腺機能低下症の母親の子には、しばしば、粘液水腫、筋緊張の低下、哺乳力微弱、発育不良、低体重、黄疸の遷延、呼吸障害、無呼吸発作などの甲状腺機能低下症の症状を伴い、顔貌もいわゆるクレチン様を呈することがあると云われている<sup>④</sup>。先天性甲状腺機能低下症の母親においては、治療が不十分の場合は妊娠することは稀であり、流産や新生児死亡の率が極めて高いといわれている<sup>④</sup>。何れにしても、先天性甲状腺機能低下症の母親は、骨格の発育が悪いために、帝王切開の頻度が高く、11例の妊娠のうち5例(45.5%)が帝王切開であったという報告がある。また、生まれた子においては、低出生時体重児の頻度が高く、8例中3例が体重2500g以下で、新生児死亡も16.7%と高率であったといわれている<sup>④⑤</sup>。一方、後天性甲状腺機能低下症の妊婦の子の予後は、

先天性甲状腺機能低下症の妊婦の子ほど悪くないが、これまでの報告例を集めてみると、流産率が17~20%、低出生体重児が27~28%、児に甲状腺機能低下症を認めるものが6~7%といわれている<sup>④</sup>。また、慢性甲状腺炎は後天性甲状腺機能低下症の原因の一つとなっているが、その母親からは、しばしば甲状腺機能低下症を合併する子が生まれると報告されている<sup>④</sup>。本調査における23例の慢性甲状腺炎患者の母親では重症例はなく、症状のないものが16例(69.6%)、軽症例2例(8.7%)、重症例1例(4.3%)、症状について記載ないもの4例(17.4%)で、治療中のものは14例(60.9%)、治療していないものは9例(39.1%)であったといわれている。この慢性甲状腺炎患者23例の妊娠では治療の有無に拘らず、流産や低出生体重児の出生は報告されていない。しかし、慢性甲状腺炎の母親から出生した子23例中5例(21.7%)に甲状腺機能低下症の症状を認め、そのうちの1例は発育異常をきたしたと報告されている。そして、甲状腺機能低下症の子を出産した母親の5例中4例が慢性甲状腺炎に対する治療を実施していた症例であったと云われている。

本調査において回答が得られた甲状腺機能低下症の妊婦26例のうち、原発性または先天性甲状腺機能低下症が11例、後天性のものが8例、分類について記載のないものが7例であり、甲状腺機能低下症の症状が強いもの1例(3.9%)、軽いもの9例(34.6%)、これを認めないもの11例(42.3%)、記載のないもの5例(19.2%)であった。そして、治療し、投薬しているものが20例(76.9%)、投薬していないものが6例(23.1%)で、これらの甲状腺機能低下症の妊婦16例のうち、流産率は2例(7.7%)、低出生体重児1例(3.8%)、児に甲状腺機能低下症を認めたものは3例(11.5%)と報告されている。そして、死産が報告された妊婦の1例は重症の甲状腺機能低下症であり、他は軽症であったといわれ、また、甲状腺機能低下症の症状のない妊婦からは、死産や低出生体重児の出産はみられていない。しかし、母親の症状の有無に拘らず、約10~12%の頻度で児に甲状腺機能低下症の症状を認め、そのすべてが発育の遅延を呈したと報告されている。

また、死産および低出生児の出産をみた妊婦は、何れも投薬中の症例といわれているが、甲状腺機能低下症の症状を有する児の分娩は、治療していないもの6例中2例(33.3%)にこれを認め、治療中の20例中

1例(5.0%)に比較して、明かにその頻度が高かった。母親が原発性甲状腺機能低下症の場合は、流死産の頻度が高く、11例中2例(18.2%)にこれを認めたとされているが、後天性または続発性甲状腺機能低下症においては、流死産はみられていない。また、先天性または原発性甲状腺機能低下症の11例中2例(18.2%)、続発性または後天性甲状腺機能低下症8例中1例(12.5%)において、児にも甲状腺機能低下を認めたといわれ、先天性と後天性の甲状腺機能低下症ではその頻度には大きな差異はみられなかった。

### 副腎疾患

褐色細胞腫においては難治性の高血圧をきたし、流死産の頻度が高いと報告されているが、本調査成績でも2例の妊婦は何れも死産したと報告されている。高アルドステロン症の妊婦には、高頻度に電解質代謝異常を認めるが、生まれた児においても血清電解質異常を認めることが多く、予後は不良であるといわれている。本調査では、高アルドステロン症の2例の妊婦の報告があり、生まれた児は何れも2500g以下の低出生体重児であって、新生児期に易刺激性を認め、その一例には高ナトリウム血症が、他の1例には低ナトリウム血症を認めたと報告されている。しかし、新生児期以後の発育は、何れも正常であるという。新生児の1例に高ナトリウム血症が、他の1例に低ナトリウム血症を認めたのは、恐らく出生直後に血清電解質が測定された症例では、母親の高アルドステロン血症によって胎児にナトリウムの蓄積をきたし、高ナトリウム血症を生ずるのに対して、それよりも後になって血清電解質が測定された新生児では、母体の高アルドステロン血症によって児のアルドステロン分泌が抑制され、低ナトリウム血症が生じ、これが見出されたのではないかと考えられる。Cushing症候群の母親の胎児は、母体の過剰なコルチゾール分泌の影響をうけて自己の副腎皮質機能は低下し、しばしば、出生後ショック症状やチアノーゼ、呼吸障害、哺乳力の低下、低体温、体重増加不良などの症状を呈し、母体に対する治療が適切でないと、高い頻度で流死産、新生児死亡をきたし、その総数は47%に達し、低出生体重児も約20%の高頻度であるといわれているが、妊娠前または妊娠中に適切な治療を与えれば、流産は約8%、新生児死亡は約4%、低出生体重児は約12%に減少すると報告

されている<sup>④⑤</sup>

われわれの調査では、3例のCushing症候群の母親の子の1例は流産したが、他の2例の発育は正常であったと報告されている。

先天性副腎皮質過形成症の母親には、或る程度の男性化があるために骨盤が狭く、分娩に際して帝王切開をうける頻度が高いといわれている。

また、母体に対する治療が不十分の場合は、男性化作用を有するホルモンの過剰産生の影響をうけて、児に性器異常を生じたり、また、母体のコルチゾールやアルドステロンの産生が不十分なために血清電解質異常を生じ易く、ショック症状、呼吸障害、チアノーゼ、嘔吐、哺乳力低下、低体温、体重増加不良、皮膚の色素沈着などを生ずるといわれている。また、妊娠中に使用されたコルチゾールの量が過剰であれば、Cushing症候群の母親の子にみられる症状をきたす可能性もある。過去の文献<sup>④</sup>によると、先天性副腎皮質過形成症の母親の9回の妊娠においてその66.7%が帝王切開であったと云われ、流死産は25%、低出生体重児は約29%の頻度であったと報告されている。

本調査においては、先天性副腎皮質過形成症の母親3例のうち2例が帝王切開であり、その1例は生下時体重2300gの低出生体重児であったが、予後の明らかな2例とも正常に発育していると報告されている。

### 副甲状腺疾患

母親が副甲状腺機能低下症で妊娠中の治療が適切でないと、胎児の副甲状腺機能が代償的に亢進し、新生児に高カルシウム血症や骨異常を生ずることがあり、低出生体重児や心奇形合併の頻度が高いといわれている<sup>④⑤</sup>

これに反して、母親が副甲状腺機能亢進症の場合は、胎児の副甲状腺機能は抑制され、出生後にテタニーをきたし、死産の頻度も高いといわれている。また、興味あることは、生下時体重3900g以上の高出生体重児が11例中5例にみられたといわれ、そのうちの2例は5000g以上であったと報告されている<sup>④⑤</sup>

本調査では、副甲状腺機能亢進症の妊婦3例、機能低下症の妊婦2例、仮性副甲状腺機能低下症の妊婦2例の子の実態が明らかにされた。それによると、何れの副甲状腺機能異常症の妊婦においても流死産や新生児死亡はみられなかったが、仮性副甲状腺機能低下症の妊婦2例から生まれた2例の子は何れも低出生

体重児であり、副甲状腺機能低下症の妊婦2例から生まれた1例の子は低出生体重児であったといわれている。そして、副甲状腺機能低下症の母親から生まれた1例の子には、動脈管開存が合併していたといわれており、これまでの文献におけるのと同様の成績であった。

## 下垂体疾患

### 成長ホルモン過剰症

成長ホルモン過剰症の母親の子についての報告は乏しいが、胎児もその影響をうけるものと思われる。本調査では、その3例の母親の妊娠と子の実態が明かにされたが、低出生体重児はなく、1例は3501g以上の高出生体重児で帝王切開で出産され、出生後の児の発達に異常がみられたといわれている。

### 尿崩症

尿崩症の1例の妊婦についての報告があったが、母子ともに特に異常はみられなかったといわれている。

## その他の代謝異常症

### 家族性低リン血症性くる病

家族性低リン血症性くる病は伴性優性遺伝性疾患であり、その子の50%に同じ疾患が発症する。6例の本症の母親の妊娠と子の実態が報告されたが、流死産はなく、低出生体重児はみられていないが、その1例は周産期に死亡したといわれている。生存している5例のうちくる病の症状のないものは3例で、2例にくる病が発症しており、その頻度はほぼ理論値と一致していた。

### 肝性ポルフィリア

本調査では、肝性ポルフィリア2例の妊娠と子の実態が明かにされ、何れも分娩は正常で、子の成長、発達も正常であるといわれている。

## むすび

フェニルケトン尿症、先天性甲状腺機能低下症など6種類の先天異常症の新生児マス・スグリーニングが公費によって行われ、正常の知能をもって成人になり、妊娠する患者の数が増加することが考えられる。また、その他の内分泌、代謝疾患においても、内分泌代謝学が著しく進歩したことにより、適切な診断と診療が与えられ、正常に発育し、妊娠するこれらの疾患の母親が多くなりつつある。一方では、

これらの先天代謝、内分泌異常を有するがために、妊娠した場合に胎児に異常を生ずる可能性が高く、これらの疾患の妊婦の問題を早急に解決する必要がある。

わが国のPKUとヒスチジン血症の母親の子の実態はすでに大浦ら<sup>2)</sup>、多田ら<sup>3)</sup>が報告しているのでこれを省略し、その他の内分泌、代謝疾患の妊娠について調査し、その実態を明らかにすることを試みたが、多くの施設の協力を得てその概要を明らかにすることができた。過去の報告<sup>4)</sup>、<sup>5)</sup>に比較すると、現在のわが国の内分泌疾患々々の妊婦における異常や子の異常は、その頻度が比較的少なく、妊娠中に適切な治療が行われているものが多いように思われた。しかし、何れの疾患においてもかなりの頻度で流死産や新生児異常がみられており、より適切な治療を行うことが重要と思われた。稿を終るに当たり、本調査にご協力頂いた多くの施設の方々に深く感謝する次第である。

## 参考文献

- 1) 北川照男：糖尿病を除く内分泌・代謝異常の母親の子の調査成績、妊婦管理の改善による胎児障害防止に関する研究、研究報告書(昭和56年度) p.132~138, 厚生省心身障害研究妊婦管理研究班 昭和57年
- 2) 大浦敏明：妊婦の代謝異常(フェニルケトン尿症)、昭和55年度厚生省妊婦管理の改善による胎児障害防止に関する研究班報告, 1980
- 3) 多田啓也：妊婦の代謝異常(ヒスチジン血症)、昭和55年度厚生省妊婦管理の改善による胎児障害防止に関する研究報告, 1980
- 4) Stevenson, R. E. : The fetus and newly born infant. Influences of the prenatal environment. pp. 36~95, C. V Mosby Co. Saint Louis, 1973.
- 5) 北川照男：糖尿病を除く代謝、内分泌異常症の妊婦と胎児障害、産婦人科の世界, Vol35, No. 2 93~100, 1983.

表1 甲状腺機能亢進症

母体の症状の程度・治療方法と流死産，早産の頻度との関係

分娩歴		流産 または 死産	正	常	早産	記載なし	総数
母親の症状 および治療法							
症 状 の 程 度	症状なし (%)	6 (12.2)	35 (71.4)	7 (14.3)	1 (2.1)	49 (100.0)	
	軽症 (%)	5 (7.6)	48 (72.7)	8 (12.1)	5 (7.6)	66 (100.0)	
	重症 (%)	5 (45.4)	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (9.1)	11 (100.0)	
治 療 方 法	治療なし (%)	3 (15.8)	13 (68.4)	2 (10.5)	1 (5.3)	19 (100.0)	
	抗甲状腺薬 (%)	16 (13.9)	77 (67.0)	15 (13.0)	7 (6.1)	115 (100.0)	
	手術 (%)	0 (0)	3 (75.0)	0 (0)	1 (25.0)	4 (100.0)	
	その他の 治療 (%)	3 (30.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (100.0)	
総数 (%)		22 (14.9)	98 (66.2)	18 (12.2)	10 (6.7)	148 (100.0)	

表2 甲状腺機能亢進症

母体の症状の程度・治療方法と子の生下時体重との関係

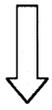
生下時体重		母体の症状および治療法			
		2,500g以上	2,500g未満	不明	総数
症 状 の 程 度	症状なし (%)	35 (79.5)	7 (15.9)	21 (4.6)	44 (100.0)
	軽症 (%)	45 (73.8)	6 (9.8)	10 (16.4)	61 (100.0)
	重症 (%)	4 (66.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (100.0)
治 療 方 法	治療なし (%)	14 (87.5)	0 (0)	2 (12.5)	16 (100.0)
	抗甲状腺薬 (%)	76 (76.8)	12 (12.1)	11 (11.1)	99 (100.0)
	手術 (%)	3 (75.0)	0 (0)	1 (25.0)	4 (100.0)
	その他 (%)	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (100.0)
総数 (%)		97 (76.4)	15 (11.8)	15 (11.8)	127 (100.0)

表3 甲状腺機能亢進症

母体の症状の程度・治療方法と子の症状の有無との関係

母親の症状 および治療法		児の症状		甲状腺機能亢進症		
		症状なし	甲状腺機能亢進症	不明	その他	総数
症状の程度	症状なし (%)	27 (55.1)	2 (4.1)	12 (24.5)	8 (16.3)	49 (100.0)
	軽症 (%)	37 (56.1)	2 (3.0)	18 (27.3)	9 (13.6)	66 (100.0)
	重症 (%)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)	6 (54.5)	11 (100.0)
治療方法	治療なし (%)	12 (63.2)	0 (0)	2 (10.5)	5 (26.3)	19 (100.0)
	抗甲状腺薬 (%)	57 (50.4)	6 (5.3)	30 (26.6)	20 (17.7)	113 (100.0)
	手術 (%)	2 (50.0)	0 (0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (100.0)
	その他の治療 (%)	3 (33.4)	0 (0)	3 (33.3)	3 (33.3)	9 (100.0)
総数 (%)		74 (51.0)	6 (4.2)	36 (24.8)	29 (20.0)	145 (100.0)

(註) 死産、流産はその他に含む。



## 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



### むすび

フェニールケトン尿症,先天性甲状腺機能低下症など 6 種類の先天異常症の新生児マス・スクリーニングが公費によって行われ,正常の知能をもって成人になり,妊娠する患者の数が増加することが考えられる。また,その他の内分泌代謝疾患においても,内分泌代謝学が著しく進歩したことにより,適切な診断と診療が与えられ,正常に発育し,妊娠するこれらの疾患の母親が多くなりつつある。一方では,これらの先天代謝,内分泌異常を有するがために,妊娠した場合に胎児に異常を生ずる可能性が高く,これらの疾患の妊婦の問題を早急に解決する必要がある。

わが国の PKU とヒスチジン血症の母親の子の実態はすでに大浦ら,多田らが報告しているのでこれを省略し,その他の内分泌,代謝疾患の妊娠について調査し,その実態を明らかにすることを試みたが,多くの施設の協力を得てその概要を明らかにすることができた。過去の報告に比較すると,現在のわが国の内分泌疾患々者の妊婦における異常や子の異常は,その頻度が比較的少なく,妊娠中に適切な治療が行われているものが多いように思われる。しかし,何れの疾患においてもかなりの頻度で流死産や新生児異常がみられており,より適切な治療を行うことが重要と思われた。