

B. 甲状腺疾患合併妊娠の母児安全管理

水野正彦（東京大学医学部産婦人科）
藤本征一郎（北海道大学医学部産婦人科）
谷沢修（大阪大学医学部産婦人科）
長滝重信（長崎大学医学部内科）
輿水隆（北里大学医学部小児科）

甲状腺疾患合併妊娠の管理指針を作成する目的で、本年度はまず、甲状腺疾患特にパセドウ病合併妊娠における、妊娠・胎児および新生児に与える影響を検討し、次に、それに基づき、最適の管理指針作成に必要な新たな調査事項を抽出し、来年度より行う調査計画を立案した。

1. パセドウ病合併妊娠における問題点

昭和36年より昭和54年までの19年間に東大病院産科を受診したパセドウ病合併症例111人137妊娠（妊娠中抗甲状腺剤を服用していた例：72例（治療群）、妊娠中治療を要しなかった例：64例（寛解群）、妊娠中外科手術を受けた例：1例）を対象にパセドウ病が妊婦および胎児・新生児に与える影響をretrospectiveに検討した結果、以下の成績を得た。尚対照群として4288例の正常分娩例を用いた。

I. 流産率

妊娠12週以降24週未満の流産は、治療群72例中3例、寛解群64例中3例で、いずれも5%以下と対照群の流産率と変わらず、特に治療群に多いという傾向はみられなかった。また早産は、治療群62例中4例、寛解群61例中3例と、これも対照群に比較し特に高くなる傾向はみられなかった（表1）。しかしながら、37週の方娩が治療群5例、寛解群3例あり、旧来の定義により38週未満を早産とすると、早産率は2倍になり、早産率を取り上げる場合注意すべき点と思われた。

II. 妊娠中毒症発症頻度

妊娠中毒症の発症頻度は、パセドウ病合併例全体でも17.7%と対照群の7.6%に比べて高く、特に治療群では24.6%と著しく高値であった（図1）。さらに、治療群のうち euthyroid に管理された14例と、外科手術後の寛解群30例、内科的治療後の寛解群27例の3群を比較し、妊娠中毒症の発症をみると、euthyroid の治療群18.8%、外科治療後群13.3%、内科的治療後6.9%と、治療群では euthyroid に管理されていても、妊娠中毒症の発症が高頻度にみられた（図2）。妊娠中毒症は母児双方にきわめて重大な影響を与える異常であり、発症し易いことには十分な注意が必要と思われた。

III. 出産体重

出産体重を船川曲線により、small-for-dates (SFD), appropriate-for-dates (AFD), ならびに large-for-dates (LFD) の3群に分け、治療群と寛解群とで比較検討した（図3.4）。

まず治療群でのAFDは68.1%で寛解群の86.9%に比較し有意（ $P < 0.02$ ）に少なく、一方SFDは治療群では24.6%と寛解群9.8%に比較し有意（ $P < 0.05$ ）に多くなるという結果が得られた。また37週から41週までの正期産のみをみても、治療群のSFDは65例中16例（24.6%）と高率であった。低体重児出生は早産だけに由来するのではなく、特にパセドウ病の治療群では、正期産であるのに子宮内発育遅延による低体重児が出生する頻度が高いことが問題であると考えられた。

そこで治療群のうち、甲状腺機能検査法の進歩により、 $T_3 \cdot T_4 \cdot T_3RSU$, TSH の測定が可能となり臨床に使用されるようになった昭和46年以後の症例40例を対象として、甲状腺機能と抗甲状腺剤投与量とSFD児出生の3者の関係を分析検討した。

甲状腺機能は、正常妊娠での推移を考慮して、正常範囲を $T_3 80 \sim 220 \mu g/dl$, $T_4 5 \sim 18 \mu g/dl$,

FT₄I 1.3~5.0, TSH 10 μ U/ml以下とし、このうち1時点で2項目以上の異常、あるいは1項目の時は2時点以上の異常のあったものを甲状腺機能亢進(hyperthyroid)または甲状腺機能低下(hypothyroid)とした。

薬剤の投与量は、MMI 15 mg/day 以上を high dose, 10 mg/day 以下に維持されたものを maintenance dose, また投与量の変動したものを variable dose として3群に大別した(表-2)。

SFDの頻度は、甲状腺機能からみると、hyperthyroid 20 例中5例、euthyroid 14 例中5例と両者間に差はみられなかったが、投与量からは、high dose 7 例中4例(57%), maintenance dose 26 例中6例(23%)と high dose にSFDが多い傾向がみられた。

次に、37週以後の症例の出産体重・胎盤重量・ $\frac{\text{胎盤重量}}{\text{出産体重}}$ 比の平均値を比較してみた(表3)。出産体重・胎盤重量とも hyperthyroid 群は euthyroid 群に比較して小さく、また投与量では maintenance dose 群が小さい傾向がみられたが、有意の差ではなかった。しかし high dose 群は出産体重が小さいのに比較して胎盤重量はそれほど小さくなく、両者の比は0.152と最も大きな値を示した。これは抗甲状腺剤の児への直接的影響を考えさせる事実と思われた。

また、euthyroidの3群において、出産体重を比較してみると(図5)、SFDの頻度は、euthyroidの治療群35.7%, 外科手術後群13.3%, 内科治療後群7.4%の順に高頻度であり、euthyroidでも治療群では児の発育に影響があると考えられた。

IV. 胎児に与える影響

胎児に与える影響として、出産体重以外の因子について検討した(表4)。

まず周産期死亡率をみると、24週以後の131例中に3例の子宮内胎児死亡があったが、早期新生児死亡ではなく、周産期死亡率は出産1,000に対して22.90となり、昭和51年度周産期管理登録委員会報告による14.13に比較しやや高値であった。3例の子宮内胎児死亡のうち2例は治療群、1例は寛解群であった。

奇形に関しては、131例中に大奇形はなく、小奇形として潜伏睪丸1例、耳介ポリープ1例の計2例であった。この2例はいずれもMMI投与例であった。

以上の成績から、妊娠中抗甲状腺剤投与例では、fetal loss, 奇形の発生という点では問題は少なかったが、妊娠中毒症の発症および胎児の発育に影響があらわれる事、また、外科手術後に妊娠した例では、流産、妊娠中毒症の発症、児の発育に関して問題となる症例があり、それには抗甲状腺剤の影響とともに外科手術後における甲状腺機能低下症が関与している可能性のある事が示唆された。

2. 橋本病合併妊娠における問題点

大阪大学産婦人科における最近8年間の橋本病合併妊娠例を検討した。その結果、一般に橋本病は妊娠の進行とともに病状の軽快がみられるが、約10%存在する甲状腺機能低下症を合併する症例の内で妊娠前より不可逆的な変化を伴っている例では、妊娠中も甲状腺ホルモン製剤を投与し加療する必要のある事、及び、大多数は一過性ではあるが産褥期に本症の増悪が引き起こす甲状腺機能低下症が問題となる事の2点が本症管理上の重要事項であると思われた。

3. 甲状腺疾患合併妊娠の取扱い指針作成のための調査計画

多数の症例の検討を通して、取扱い指針の作成にあたって問題となる以下の事項が抽出された。

- I. 甲状腺疾患合併妊娠例では妊娠中、甲状腺機能を正常に control する事が最重要事項であるが、妊娠中の甲状腺機能の正常値(正常範囲)が明確ではない。しかもホルモン測定にあたっては各測定キット間に差が見られる。
- II. 胎児・新生児への影響としては、甲状腺機能亢進症に対して投与される抗甲状腺剤(メルカゾール)の作用が重要である。

Ⅲ. これまで妊娠, 分娩経過, 胎児発育, 新生児経過, その後の児発育及び産褥経過を一貫して検討した研究が少なく, 統一した規準で検査を施行し, 全経過を考察できる調査を行う必要がある。

これらの事項を解決するための来年度以降の調査計画を立案した。

〈調査計画〉

1. 妊婦における甲状腺機能検査値の正常範囲の決定

……現在使用されている各キットの値の差を明確にする。

(1) 対象 正常妊娠 30 例 (東大 15 例, 北大 15 例)

(2) 採血 各例につき

初診時, 妊娠 3, 5~6, 7~8 月, 分娩時 (母体・臍帯), 産褥 1 カ月を継続的に

(3) 採血量 1 回につき約 10 ml (血清として 5 ml)

(4) 測定項目

T₄, T₃, TSH, FT₄ 又は, FT₄I (T₃V, TBG), TGHA, MCHA

(5) キット

5 種類を適応する (選択は普及度を勘案して決定する)

2. 新生児・乳児における正常値の設定

(1) 対象 30 例

(2) 採血 臍帯血

出生 24 時間後

4~5 日

1 カ月, 3 カ月, 1 歳

(3) 測定項目 同上

3. 甲状腺疾患合併妊娠例の集積

(1) 疾患 バセドウ病

橋本病

特発性粘液水腫

甲状腺腫瘍

その他

(2) プロトコールの作成

a. History, 既往は疾患ごとに

b. 妊娠中, 産褥期, 新生児期の記載内容の統一

c. 検査項目の統一

(注) TB II については妊娠 8 カ月に測定する。

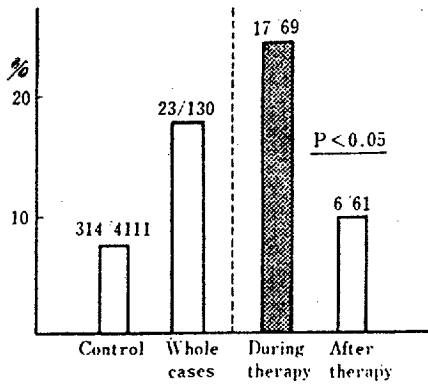
4. メルカゾールの胎盤通過性, 乳汁移行に関する研究

ヒト及び動物で検討

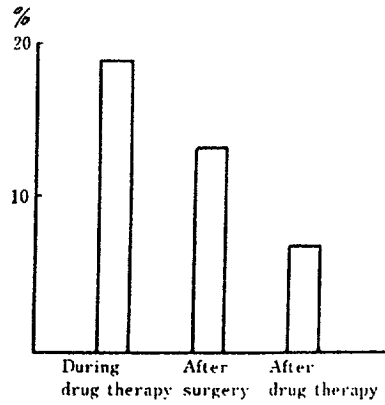
表1 Duration of pregnancy in the women with Graves' disease

	12~23W	24~36W	37W~	Subtotal	Total
During Therapy	3 (4.2%)	4 (5.8%)	65 (94.2%)	69 (100%)	72 (100%)
After Therapy	3 (4.7%)	3 (4.9%)	58 (95.1%)	61 (100%)	64 (100%)
Control	156 (3.6%)	308 (7.5%)	3,824 (92.5%)	4,132 (100%)	4,288 (100%)

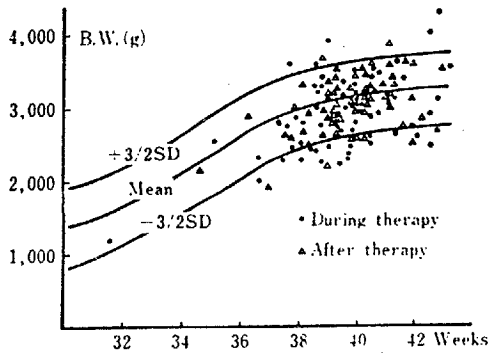
☒ 1 Incidence of toxemia of pregnancy in Graves' disease



☒ 2 Incidence of toxemia of pregnancy in various euthyroid groups of Graves' disease



☒ 3 Birth weights of the infants born of the mothers with Graves' disease in comparison with the Funagawa's curve



☒ 4 Incidence of SFD and LFD infants according to the Funagawa's curve

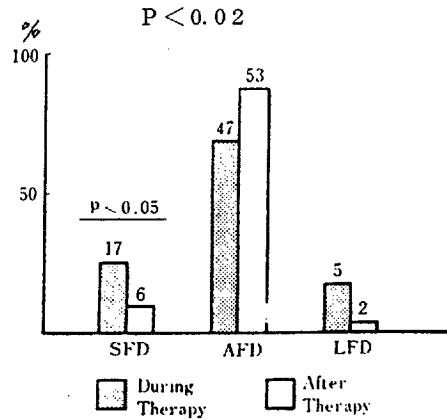


表2 Incidence of SFD in relation with the thyroid function and the dose of medication in the mother

Dose of medication	Function				
	Hyperthyroid	Variable	Euthyroid	Hypothyroid	Total
High or Increased	4/7	0	0	0	4/7
Variable	1/4	0/1	0	0	1/5
Maintenance or Decreased	0/9	0/2	5/14	1/1	6/26
Total	5/20	0/3	5/14	1/1	11/38

表 3

Birthweight and placental weight in relation with the thyroid function and the dose of medication in the mother

group		No. of cases	Birth weight (mean±SE) g	Placental weight (mean±SE) g	P.W./B.W. ratio
Function	Hyperthyroid	19	2,913±128	419±25	0.144±0.005
	Euthyroid	14	3,034±113	450±32	0.147±0.007
Dose of medication	High Dose	7	2,869±313	434±54	0.152±0.009
	Maintenance Dose	24	3,028±75	441±22	0.145±0.005

图 5 Incidence of SFD, AFD and LFD in various euthyroid groups of Graves' disease

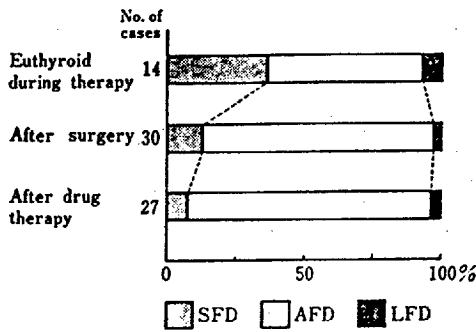
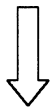


表 4 Influences of Graves' disease on infants

a) Perinatal mortality : 22.90	
IUFD	No. of cases : 3
Early neonatal death	: 0
b) Congenital malformation	: 2/131
Undescending testis	: 1
Auricular polyp	: 1
c) Struma	: None
d) Other findings	
1. Respiration, pulse and body temperature :	
Normal in all cases	
2. Weight loss more than 5% :	
Maternal environment during pregnancy	No. of cases
During therapy	6/67
After therapy	4/60
3. Severe jaundice	: None



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



甲状腺疾患合併妊娠の管理指針を作成する目的で、本年度はまず、甲状腺疾患特にバセドウ病合併妊娠における、妊娠・胎児および新生児に与える影響を検討し、次に、それに基づき、最適の管理指針作成に必要な新たな調査事項を抽出し、来年度より行う調査計画を立案した。