

B. 甲状腺疾患合併妊娠の母児安全管理

水野正彦
藤本征一郎
谷沢修
長瀧重信
輿水隆

本班では、甲状腺疾患合併妊娠の取扱い指針作成を目的として、この3年間以下の研究を行ってきた。

- 1) 甲状腺疾患合併妊娠における問題点の抽出
- 2) 統一プロトコルの作製とそれによる臨床データの集積
- 3) 妊娠、産褥、新生児各期における甲状腺ホルモン値及びその関連物質の正常域設定
- 4) 1)～3)の成績に基づいた取扱い指針の作製

本年度は、昭和58～59年度に集積した統一プロトコルによる臨床データの分析及び各期におけるホルモン測定結果の解析を行い、それに基づき取扱い指針を作製した。

I. 統一プロトコルによる臨床データの分析

バセドウ病(50例)、橋本病(11例)、原発性甲状腺機能低下症(1例)、甲状腺腫術後(3例)、単純性甲状腺腫(1例)を合併する妊娠における既往治療、妊娠中の治療及び疾患の状況、甲状腺ホルモン値の推移、妊娠・分娩・産褥・新生児の経過について分析を行った。(調査用新(1)～(5)、表1～7)

- ① 既往治療では、バセドウ病で自然流産率の高い傾向(31%)が認められた。
- ② 妊娠合併症としては、バセドウ病の薬剤服用例で切迫早産と妊娠中毒症、橋本病で妊娠中毒症の発生頻度が高かった。(バセドウ病で妊娠中毒症を合併した症例には甲状腺ホルモン高値の例が多かった。)
- ③ 出生時体重は薬剤服用群でやや小さい傾向が見られた。
- ④ 新生児の甲状腺機能異常としては、母体バセドウ病で、新生児バセドウ病1例、一過性甲

状腺機能亢進症2例、橋本病で一過性機能低下症1例が発症し、これらの母体血と臍帯血のTBI I値は50%以上であった。

II. 妊娠・産褥・新生児期における甲状腺ホルモン正常域の設定

1) 妊娠、産褥期の甲状腺ホルモン及び関連物質
正常妊婦39人を対象に、妊娠各期(前期:～16週0日, 中期:16週1日～28週0日, 後期:28週1日～)及び、出産後1～2日, 1週間, 1か月の血清甲状腺ホルモン及び関連物質を測定した。(表8)

- ① アルブミン: 妊娠中期より減少傾向がみられ後期は有意に減少, 出産直後に最低値を示しその後増加した。
- ② TBG: 妊娠前期より増加し後期で最高値をとり, 出産後減少した。最高値は出産1か月後の2倍量であった。
- ③ T3 up take・TBGと鏡面現象を示し, 妊娠後期に最低値を示した。出産後1か月では非妊時の正常値を示した。
- ④ T4: 妊娠中期に増加傾向を示し(中期を12～28週とするとこの時期に有意に高値となる。)その後減少し, 出産1か月後に最低値を示した。
- ⑤ T3: 妊娠中期に増加, 最高値を示し, 出産後低下したが, その後増加を示した。
- ⑥ RT3: 妊娠中は有意な変動を示さず, 出産後著しく減少した。妊娠中の値は出産1か月後の値の約2倍であった。
- ⑦ Free T4: 妊娠前期に最高値を示し, 出産まで減少したが, その後漸次増加した。(出産直後の値は甲状腺機能低下症の範囲に入る。)

- ⑧・Free T3：Free T4と同様の変動であったが、出産1か月後の値は妊娠前期より高値であった。
- ⑨・TSH：妊娠前期が最低値でその後徐々に増加し、出産後は不変であった。
- ⑩・HCG：妊娠前期に最も高値をとり、出産まで漸減し、出産後急激に低下した。

2) 臍帯血、新生児、乳児における甲状腺ホルモン及び関連物質

正常産AFD児31例の臍帯血、生後1日(11～24時間)、生後4日、1～3か月の乳児、3～14歳児及び分娩時母体血の甲状腺ホルモン及び関連物質を測定した。(表-9)

- ①・T4：臍帯血で低値を示し、生後1～4日で高値を示した。その後は低下した。
- ②・T3：臍帯血で低値を示したが生後1日目は最高値を示し、生後4日で軽度減少、その後増加した。
- ③・TSH：生後1日目に著しい高値を認めた。
- ④・TBG：臍帯血から幼児、年長児まで不変であった。
- ⑤・Free T4：T4と同様の変動であった。
- ⑥・Free T3：T3と同様の変動であった。
- ⑦・HTG(thyroglobin)：臍帯血で高値を示し、生後1～4日でさらに増加、その後は低下した。
- ⑧・T3 up take：臍帯血から乳児まで著変はなかった。
- ⑨・RT3：臍帯血から生後4日目まで著しい高値を示した。
- ⑩・TBII：臍帯血でやや高く、乳児で低値を示した。

3) 正常域の設定

表8、9に示す各物質の平均値の±2標準偏差域を各期の正常域と定め、測定キット名を併記して取り扱い指針に添付する事とした。(ホルモン値測定に御協力頂いた各社に深謝します。)

Ⅲ. 甲状腺疾患合併妊娠取り扱い指針

甲状腺疾患のうち妊娠合併の頻度も多く母児安全管理に特に注意を払わなければならないものには、バセドウ病、甲状腺機能低下症および橋本病があげられる。以下これらの疾患合併妊娠におけ

る母児安全管理につきまとめる。

(A) バセドウ病

- (1) 妊娠初期および出産後に増悪がみられるので注意する。
- (2) 寛解バセドウ病では母児とも余り問題は起こらないが、治療必要な活動型バセドウ病では種々の問題が発生するので細心の注意が必要である。
- (3) 甲状腺機能亢進状態にある母体では流産、妊娠中毒症を発生しやすいので注意する。

母体管理

- 1. 寛解例では1～2カ月に1回、甲状腺ホルモン検査を行ない経過観察する。
- 2. 活動型バセドウ病では2週間に1回、甲状腺機能検査を行ない経過観察する。
- 3. 治療は原則として抗甲状腺剤(PTU)の内服を行なう。
(母乳中への移行率はPTUの0.07%に対しメルカゾールは7～16%である)
- 4. 妊娠前よりメルカゾール治療を行なっていた例では、授乳を考慮してPTUに切り変える。
- 5. メルカゾール治療の継続例では原則として授乳を禁止する。
- 6. 甲状腺機能検査として、血中T4、T3、T3 up takeを測定し、治療の目安としてT4とT3 up takeより算出されるFree T4 index(またはFree T4)を正常上界に保つように抗甲状腺剤の量を調節する。
- 7. ラジオイムノアッセイで測定されるFree T4値は、測定キットにより、また妊娠各時期により正常値が異なるので注意が必要である。いずれもFree T4値は正常上界に保つように治療する。
- 8. 抗甲状腺剤の具体的使用法

* Free T4 indexまたはFree T4値が正常上限値の2倍以上の値を示す場合はPTU300mg/日(メルカゾール30mg/日)より内服開始し、漸減療法を行なう。

* Free T4 indexまたはFree T

4 値が正常上限値の 2 倍以下の場合
は、PTU 150mg/日(メルカゾール
15mg/日)より内服開始し漸減療
法を行なう。

* 妊娠末期重症甲状腺機能亢進症を合
併する場合は、分娩にそなえて急速
に甲状腺機能を正常にする必要があ
るので、PTUに加えて短期間のル
ゴール 20 滴/日を併用する。

* 早産および心不全の徴候がなく、著
明な頻脈を示す重症甲状腺機能亢進
症では、プロプラノロール(インデ
ラル) 30 mg/日程度の少量も使
用可能である。

9. 寛解例での出産後は 1~2 カ月に 1 回甲
状腺機能検査を行ない、少なくとも出産後
6 カ月まで本症の再発がないかどうかを確
認する。

胎児管理

1. 超音波診断により妊娠初期、中期、後期
に胎児発育をモニターする。
2. 胎児発育に異常が認められた時は、より
詳細な管理が必要である。
3. 胎児心拍数が持続的に毎分 160 以上を示
す場合は、胎児甲状腺機能亢進症の可能性
があるので母体管理をより厳密に行なう。
4. 妊娠中期、後期でも母体甲状腺機能亢進
症が十分コントロール出来ていない例では、
胎児胎盤機能のより緻密な観察を行なう。

新生児管理

1. 妊娠末期の母体血 TBII* を測定しその
値が 50% 以上を示す例では、新生児バセ
ドウ病の発症が高頻度に予測されるので十
分な注意が必要である。
2. 臍帯血および出生後 4~7 日目に甲状腺
機能検査** を行い甲状腺機能異常がみら
れた場合は、その後も注意深く経過観察を
行なう。(別紙新生児プロトコル参照の
こと)
3. 母体血中 TBII 値が 50% 以上の例ま
たは母体が抗甲状腺剤使用例では出生後 7
~10 日目にも甲状腺機能検査を行なう。

* TBII (TSH binding inhib-

itory immunoglobulin)

TSH レセプターに対する抗体の 1 種。
近い将来キットにより保険適用検査と
なる可能性が強い。

** 甲状腺機能検査は血中 T4、T3 (ま
たは両者の代りに Free T4)、TSH、
TBII を測定する。検査値の判定は相
当時期の正常値を必ず参照のこと。

(B) 甲状腺機能低下症

母体管理

1. 妊娠前より治療中の症例

1) 甲状腺末で治療中の例は妊娠中も同じ
維持量を持続する。

2) サイロキシン(チラージン S, T4)
で治療中の例では妊娠中投与量の増量を
必要とする場合がある。

3) 血中 T4, T3 up take, Free T4
index (または Free T4), TSH を
2~3 カ月に 1 回測定し、TSH の上昇
がみられず甲状腺機能が正常であることを
確認する。

2. 妊娠時に甲状腺機能低下が見出された場
合

1) 可及的すみやかに甲状腺ホルモンで代
償療法を行なう。重症機能低下症では甲
状腺末使用の方が T4 よりも望ましい。

2) 代償療法における維持量の目標として
Free T4 index (または Free T4)
および TSH の正常化を目安とする。

胎児管理

1. 超音波診断により妊娠初期、中期、後期
に胎児発育をモニターする。

2. 胎児発育に異常が認められた時は、より
詳細な管理が必要である。

3. 妊娠後期でも母体の重症甲状腺機能低下
が十分コントロールできていない例では胎
児胎盤機能のより緻密な観察を行なう。

新生児管理

1. 臍帯血中の T4、T3 (または Free T
4)、TSH を測定することが望ましい。

2. 非甲状腺腫性甲状腺機能低下症母体で T
BII が 50% 以上の高値の場合は新生児
一過性甲状腺機能低下症の発生がかなりの

確率でみられるので、臍帯血中のT4, T3 (またはFree T4) TSH, TBI Iを必ず検査する。

(C) 橋本病

母体管理

1. 甲状腺機能低下例(治療前, T4低値, TSH高値)は(B)項に準ずる。
2. 甲状腺機能が正常の場合は無治療で経過観察し, 2~3カ月に1回血中T4, T3 up take, Free T4 index (またはFree T4), TSHおよびマイクロゾーム抗体を測定し甲状腺機能正常を確認する。
3. 妊娠初期で血中Free T4 index また

はFree T4が正常でTSHのみが高値を示す場合は, 妊娠中自然軽快がみられるので無投薬で経過観察する。

4. 甲状腺機能正常例でもマイクロゾーム抗体が高値の例では出産後増悪し, しばしば甲状腺機能異常を発生するので出産後1~2カ月毎にT4, T3 up take, Free T4 index (またはFree T4), TSHの測定を行ない, 少なくとも6カ月まで経過観察をする。

胎児管理・新生児管理

(B)に準じる。

表 1

	薬剤治療群	薬剤無治療群	合計
バセドウ病	24例	26例	50例
橋本病	5例	6例	11例
原発性 甲状腺機能低下症	1例	0	1例
甲状腺腫瘍術後	1例	2例	3例
単純性甲状腺腫	0	1例	1例
合計	31例	35例	66例

表2

		バセドウ病		橋本病	
		Drug	No drug	Drug	No drug
発症年齢		19.9±4.2	23.5±4.2	25.8±3.3	26±4.7
治療の既往	なし	0	0	1	4
	MMI	17	23	-	-
	PTU	3	1	-	-
	甲状腺末	1	0	1	1
	T ₄	3	0	4	1
	インデラール	3	1	-	-
	手術	7 (MMI 2) (PTU 1) (甲末1) (T ₄ 3)	5 (MMI 2) (No drug 3)	-	-
	R I	0	0	-	-
初診時の甲状腺機能	正常	7	24	2	6
	亢進	15	2	0	0
	低下	2	0	3	0
初診時の治療	なし	4	26	1	6
	あり	20 (MMI 14, PTU 3, T ₄ 2, Inderal 1 Thyreoid 1)	0	4 (T ₄)	0

表 3

	バセドウ病		橋本病	
	Drug	No drug	Drug	No drug
今回妊娠の排卵	全例自然	clomid 1例 他例自然	全例自然	全例自然
妊娠暦（初産／経産）	19/31		8/3	
自然経膈分娩	16	21	4	4
帝王切開術	0	1	0	0
吸引分娩	1	1	0	1
自然流産	4	7	1	3
人工流産	6	10	1	4
既往妊娠の性比 男／女（不明）	9/6 (2)	11/8 (4)	3/0 (1)	3/1 (1)
児の異常	Down 1例	死産 1例	0	0

表 4

		切迫流産	切迫早産	妊娠中毒症	早期産	正期産	過期産	
バセドウ病	Drug	24	0	5(21%)	6(25%)	2(8%)	22(92%)	0
	No drug	26	1(4%)	4(15%)	4(15%)	0	26(100%)	0
	合計	50	1(2%)	9(18%)	10(20%)	2(4%)	48(96%)	0
橋本病		11	1(9.1%)	1(9.1%)	4(36.4%)	0	11(100%)	0
その他		5	0	0	0	0	5(100%)	0
Total		66	2(3.0%)	10(15.1%)	14(21.2%)	2(3.0%)	64(97%)	0

表 5

	自然経膣分娩数	吸引分娩数	鉗子分娩数	帝王切開術数
バセドウ病 Drug	20 (80%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)
No drug	23 (88%)	0	0	3 (12%)
播 本 病	8 (73%)	1 (9%)	0	2 (18%)
合 計	51 (83.6%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	6 (9.8%)

表 6

		1 分後 Apgar			5 分後 Apgar			性 別		出血量(ml) mean±SD	所要時間(分) mean±SD
		10-8	7-5	4 以下	10-8	7-5	4 以下	♂	♀		
バ Drug 24例 セ twin1 ド No drug 26例 ウ 病 小 計 50例	24例	21	2	2	23	1	1	12	13	290.9 ±229.9	535.2 ±425.4
	26例	24	2	0	26	0	0	14	12	343.6 ±239.1	494.8 ±328.1
	50例	45	4	2	49	1	1	26	25	318.8 ±233.9	515.0 ±376.4
播 本 病	11例	11	0	0	11	0	0	5	6	224.5 ±152.5	449.7 ±370.6
計		56	4	2	60	1	1	31	31	301.6 ±223.2	504.7 ±372.9

表 7

		バ セ ド ウ 病		播 本 病	
		Drug 24例	No drug 26例	Drug 5例	No drug 6例
児体重		2991±486	3170±399	2982±254	3098±310
新 生 児 の 経 過	新生児バセドウ病	1	0	0	0
	一過性甲状腺中毒症	2	0	0	0
	一過性甲状腺機能低下症	0	0	1	0

(正常妊娠70例の児体重：3179±433)

表8 妊娠中及び出産後の血中甲状腺ホルモン及び関連物質

	A1b (g/dl)	TBC (μ g/ml)	T3U (%)	T4 (μ g/dl)	T3 (ng/dl)	rT3 (ng/dl)	FT4(ア) (ng/dl)	FT4(ト) (ng/dl)	FT3 (ng/ml)	TSH (μ U/ml)	HCG (IU/ml)
妊娠前期	3.5±0.57 (53)	35.2±10.4 (54)	24.5±4.1 (54)	11.0±2.4 (54)	157±38 (54)	37.5±10.3 (54)	1.52±0.36 (54)	1.47±0.24 (46)	3.46±0.63 (54)	0.78±0.38 (54)	35716±11017 (34)
妊娠中期	3.2±0.58 (25)	42.7±8.3 (26)	21.1±2.5 (27)	11.7±1.8 (27)	168±35 (27)	36.0±8.2 (27)	1.27±0.41 (27)	1.29±0.23 (22)	3.00±0.41 (27)	0.91±0.29 (26)	24742±9688 (18)
妊娠後期	2.7±0.35 (79)	47.0±7.0 (79)	19.9±2.0 (81)	11.0±1.9 (81)	156±27 (81)	41.0±12.7 (81)	0.99±0.22 (82)	1.14±0.19 (68)	2.56±0.41 (81)	0.94±0.34 (80)	17658±10457 (54)
出産直後	2.4±0.30 (10)	43.6±4.9 (11)	19.4±1.5 (16)	9.8±1.7 (16)	120±29 (16)	40.2±17 (16)	0.87±0.13 (16)	0.99±0.12 (7)	1.94±0.32 (16)	1.14±0.34 (15)	13752±0 (1)
1週間後	3.1±0.55 (16)	34.0±4.7 (16)	22.7±2.1 (23)	10.3±2.2 (23)	138±27 (23)	26.9±12.2 (23)	1.15±0.21 (25)	1.25±0.22 (6)	2.82±0.32 (25)	1.06±0.33 (23)	71.5±35 (2)
1ヵ月後	3.8±0.56 (30)	23.6±5.0 (30)	27.5±2.6 (30)	8.2±2.1 (30)	128±31 (30)	19.6±4.7 (30)	1.36±0.19 (30)	1.29±0.18 (29)	3.74±0.41 (30)	1.07±0.31 (30)	18.0±28 (24)

mean±SD ()は検体数

0<妊娠前期≤15w
 16≤妊娠中期≤27w
 28≤妊娠後期≤40w
 出産直後 0~2日
 1週間後 3~14日
 1ヵ月後 15~45日

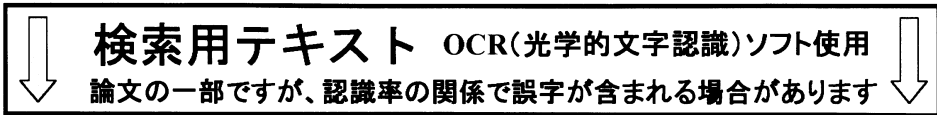
A1b:ヘキスト
 TBG:ヘキスト
 T3U:ダイナボット
 T4:ダイナボット
 T3:ダイナボット
 rT3:ダイナボット

FT4(ア):アマーシヤム
 FT4(ト):トラベノール
 FT3:アマーシヤム
 TSH:SRIL
 HCG:ミドリ十字

表9 母体血，臍帯血，新生児，乳児および年長児における甲状腺ホルモン値

	T ₄ μg/dl	T ₃ ng/dl	TSH μU/ml	TBC μg/ml	freeT ₄ ng/dl	freeT ₃ pg/ml	HTG ng/ml	T ₃ U %	rT ₃ ng/dl	TRAb %
母体血 (分娩時)	12.0±2.3 7.4~16.6 31	149±36 77~221 31	1.9±0.6 <1.0~2.9 31	40.1±7.2 25.7~54.5 31	0.9±0.1 0.7~1.1 31	1.9±0.3 1.3~2.5 31	13.8±12.1 <5~25.9 31	29.5±3.4 22.7~36.3 31	55.8±38.8 17.0~94.6 31	4.9±4.5 -4.1~13.9 16
臍帯血	8.5±2.0 4.5~13.0 31	48±29 <25~106 31	4.2±2.8 1.7~9.0 31	24.6±5.8 13.0~36.2 31	1.2±0.2 0.8~1.6 31	0.9±0.3 <0.6~1.5 31	53.8±38.5 15.3~92.3 31	38.8±3.6 31.6~46.0 31	250±65.0 184.8~314.8 31	9.9±4.7 0.5~19.3 20
生後1日	15.8±2.8 10.0~21.4 31	164±47 70~258 31	14.0±8.3 4.8~32.0 31	23.6±3.4 12.0~30.4 31	2.7±1.0 0.7~4.7 31	3.8±0.8 2.2~5.4 29	81.5±46.0 35.5~127.5 31	43.6±3.1 37.4~49.8 22	280±124 156~404 20	—
生後4日	15.2±2.3 10.6~19.8 30	104±25 54~184 30	2.5±1.4 1.3~5.1 30	23.8±3.8 16.2~31.4 29	2.5±0.4 1.7~3.3 29	2.2±0.4 1.4~3.0 26	80.3±40.6 35.7~124.9 30	42.4±2.8 36.8~48.0 20	232±114 118~346 19	—
乳児 1~3ヶ月	9.8±2.8 4.2~14.0 18	161±65 96~291 18	4.5±3.0 1.8~10.5 18	22.3±4.0 14.3~30.3 12	1.6±0.2 1.2~2.0 12	—	35.0±15.5 19.5~50.5 14	43.5±2.9 37.7~49.3 14	—	-7.5±7.3 -22.1~7.1 17
幼児・年長児 3~14才	8.8±1.6 5.6~12.0 39	156±30 96~216 39	3.6±2.3 1.1~8.2 39	22.5±5.8 10.9~34.1 54	1.4±0.4 0.6~2.2 33	—	12.8±8.0 <5~20.8 39	—	30.0±13.3 17.0~43.3 33	3.1±3.4 -3.7~6.5 15

T₄ : トラバベノール
T₃ : トラベノール
TSH : アマージヤム
TBG : ヘキスト
Free T₄ : アマージヤム
Free T₃ : アマージヤム
HTG : EIA法
T₃U : 中外
rT₃ : ダイナボッド
TRAb : トラベノール



本班では、甲状腺疾患合併妊娠の取扱い指針作成を目的として、この3年間以下の研究を行ってきた。

- 1) 甲状腺疾患合併妊娠における問題点の抽出
- 2) 統一プロトコールの作製とそれによる臨床データの集積
- 3) 妊娠、産褥、新生児各期における甲状腺ホルモン値及びその関連物質の正常域設定
- 4) 1)～3)の成績に基づいた取扱い指針の作製

本年度は、昭和58～59年度に集積した統一プロトコールによる臨床データの分析及び各期におけるホルモン測定結果の解析を行い、それに基づき取扱い指針を作製した。