

## 教育講演 (合併症妊娠における胎児・新生児管理)

## 甲状腺疾患

神戸大学助教授 足高善彦

## Thyroid Disease

Yoshihiko ASHITAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University School of Medicine, Kobe

## 緒言

近畿産科婦人科学会 HRP 研究部会の調査<sup>5)</sup>によると、甲状腺機能異常合併妊娠の頻度は0.1~0.4%で、バセドウ病が61%、橋本病12%、無症候性機能低下27%と、大半が機能亢進症であつた。流産、早産、妊娠中毒症の頻度は亢進症：低下症でそれぞれ26:21, 15:16, 22.3:14.2%で、対象群のそれぞれ7.7, 4.4, 7~12%に較べて有意に高い。1969~1989年に神戸大学附属病院で分娩した96例の本症合併妊婦(1.4%)の内訳も同様であつた(図1)。このような背景を基に、本症妊婦での経母体的胎児管理、新生児管理とクレチン症のマス・スクリーニング成果について要点を述べる。

## I. 甲状腺機能を理解するために

## a. 非妊時の甲状腺機能

甲状腺ホルモン(thyroxine:  $T_4$ , triiodothyronine:  $T_3$ )は生体の代謝調節に關与する最重要因子の一つで、糖・脂質代謝や蛋白代謝などに關与する多彩な生理作用を發揮するが、その生理作用の多くは甲状腺ホルモンが欠如したり、過剰になつて初めて病理的な症状として顕性化する。本ホルモンの合成・分泌機構は

間脳・下垂体・甲状腺系と、Wolff-Chaikof 効果と呼ばれる摂取ヨード量の多寡により調節される。甲状腺濾胞細胞内に取り込まれた無機ヨードを素材に、濾胞細胞で合成された甲状腺ホルモンが血中に放出されると、その大部分が3種の甲状腺ホルモン結合蛋白(thyroxin binding globulin: TBG, albumin, thyroxin binding prealbumin: TBPA)に結合し、遊離型  $T_4$  ( $f-T_4$ ) や  $T_3$  ( $f-T_3$ ) 量はそれぞれ総  $T_4$  量の0.3%, 総  $T_3$  量の0.03%と極めて微量になる。このような遊離型ホルモン量は総ホルモン量と結合蛋白、とくにTBGの増減により大きく左右される。肝や腎・細胞では血中  $f-T_3$  が核内甲状腺ホルモン受容体で認識されるが、一般の標的細胞では外環脱ヨード化酵素が血中の  $f-T_4$  を  $f-T_3$  に変換し、受容体で認識され、遺伝子の活性化を経て蛋白合成を生じる<sup>18)</sup>。他方、細胞内 microsome (M) 分画の内環脱ヨード化酵素は  $T_4$  を生物活性のない(受容体で認識されない) reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) に変換し、 $T_3$  の脱ヨード化反応をも行う。

甲状腺機能は血中の  $f-T_3$  や  $f-T_4$  濃度に反映されるが、従来はこれらの測定が困難であつたので、TBGの多寡に影響されない遊離甲状腺ホルモン・インデックス<sup>6)12)</sup>が考案され(表1)、実地臨床で汎用されてきた。これらのインデックスと、 $f-T_4$ ,  $f-T_3$ の間には非妊時、妊娠時を問わず高い相関性が見られる。

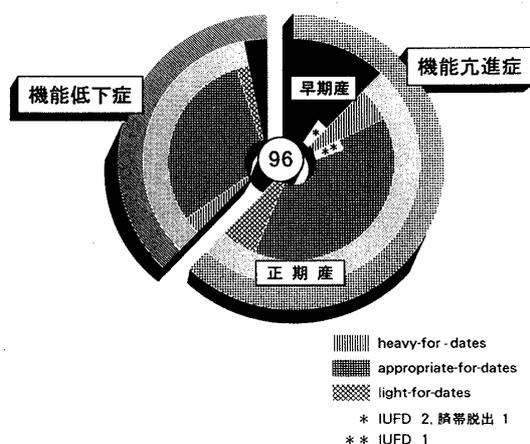


図1 神戸大学附属病院で1969~1989年に分娩した甲状腺機能異常症患者の内訳。

表1 各種の遊離甲状腺ホルモン・インデックスの求め方と、それらの非妊時における正常範囲。

$FT_3I$	$= \frac{\text{総 } T_3 \times T_3 \text{RSU}}{100}$	(正常範囲: 33~70)
$FT_4I$	$= \frac{\text{総 } T_4 \times T_3 \text{RSU}}{100}$	(正常範囲: 5.0~12.0)
$T_7$	$= \frac{\text{総 } T_4 \times T_3 \text{RSU}}{100}$	(正常範囲: 2.2~5.0)
modified $FT_4I$	$= \frac{\text{総 } T_4 \times T_3 \text{RSU}}{100 - T_3 \text{RSU}}$	(正常範囲: 1.6~5.4)

b. 生殖機構, とくに妊娠時における甲状腺ホルモンの意義に関するわれわれの成績

1) ブタ顆粒膜細胞培養系での成績<sup>3)</sup>: ブタ顆粒膜細胞をFSHの存在下に, 種々濃度の $T_4$ を添加して単層培養した. 至適濃度の $T_4$  ( $10^{-7}M$ )は未分化顆粒膜細胞に直接作用して, 細胞の黄体化を促し, FSHによるhCG/LH受容体の誘導,  $E_2$ やprogesterone分泌の促進, FSHによるaromatase活性の誘導促進などの作用を示し, 至適濃度の甲状腺ホルモンが妊娠黄体の機能維持に重要であることが判明した.

2) 絨毛細胞における $T_3$ 受容体の動態と, cytotrophoblast (C細胞)培養系における $T_3$ の作用<sup>11)17)</sup>: 絨毛細胞核蛋白のScatchard解析で, 核内 $T_3$ 受容体のaffinity ( $K_a$ )値はラット肝細胞核で報告されている値に類似するも, 妊娠末期でのcapacity ( $C_a$ )値はラットの1/12量に過ぎなかつた. しかしながら初期・中期絨毛細胞核での値は末期のそれよりも有意に高値で,  $T_3$ が絨毛の増殖や機能分化に関与する可能性が考えられた. また, 絨毛から分離・採取したC細胞のScatchard解析で $K_a$ 値は類似するも,  $C_a$ 値はラットの場合の2/3量にも相当し, C細胞が $T_3$ の標的細胞であることが判明した. C細胞を120時間まで培養すると, 単核のC細胞は凝集細胞を経て多核細胞へと形態的に変化し, 免疫細胞学的に抗hPLモノクローナル抗体に対する反応細胞が増加した. C細胞は抗hCG- $\beta$ モノクローナル抗体に反応しなかつたが, 多核細胞は本抗体に反応し, medium中へのhCG分泌が増加した. mediumに種々濃度の $T_3$ を添加して培養すると,  $10^{-8}M$ でhCG分泌が最も亢進した.

3) 絨毛細胞における内環脱ヨード化酵素活性<sup>2)7)</sup>: 絨毛細胞M分画と $T_4$ または $T_3$ を嫌気性下にincubateすると, 経時的な $T_4$ の減少と $rT_3$ の産生を生じ,  $T_3$ も速やかにmedium中から消失した. 本酵素活性は妊娠末期に向かつて減少するが, 胎盤の発育を考えると, 妊娠末期での総活性量は相当な量になる. さらに, 妊娠中毒症やIUGR胎盤で本酵素活性が亢進していることは, 脂質代謝が低下している低 $T_3$ 症候群患者に, 甲状腺ホルモンの補充療法を試みることの意義を見出せる可能性がある. つまり, 絨毛は高濃度の母体側甲状腺ホルモンに胎児が被曝しないようにせつせと不活性化しており, 本ホルモンが胎児側に移行することはないが, 至適濃度の本ホルモンが絨毛自体の機能維持には必須であると考えられた.

c. 甲状腺自己抗体測定の意義

免疫学的研究から, 多くの甲状腺疾患が自己免疫疾患に属することが判明した<sup>14)</sup>. 甲状腺自己抗体のうち, サイログロブリン抗体はバセドウ病と橋本病患者のおよそ4割で, また抗マイクロソーム抗体はいずれも約8割の患者で高抗体価を示し, その値は病態や病状と平行する. バセドウ病患者IgGにはラット甲状腺を刺激して甲状腺ホルモンを分泌させる作用のあることが判明し, このような刺激物質をlong acting thyroid stimulator (LATS)と呼ばれたが, その本態は甲状腺濾胞細胞膜上のTSH受容体抗体であることが判明した. 本抗体検出法にはブタ甲状腺細胞でのcyclic AMP産生に注目したbio-assayと, 甲状腺細胞膜受容体への結合を調べるradio-receptor assayがある. 前者ではバセドウ病IgGで認められ, cyclic AMP産生を促進するthyroid stimulating antibody (TSAb)と, 橋本病や特発性粘液腫患者IgG中に存在し, TSHによるcyclic AMP産生を抑制するthyroid stimulation blocking antibody (TSBAb)が検出される. 後者で検出される抗体はTSH binding inhibitor immunoglobulin (TBII)と呼ばれ, バセドウ病の病態と平行するが, 特発性粘液腫でも高活性を示すことがあり, 本抗体はbio-assayでの両活性を検出するのであろう. 母体IgGは胎盤を容易に通過するが, マイクロソーム抗体やサイログロブリン抗体の児への影響はない. TSH受容体抗体は児の甲状腺細胞にも作用するので, 母体のTBIIとTSAb値の推移を調べておくことは, 新生児一過性機能亢進症発症の予知に繋る. Tamaki et al.<sup>19)</sup>はTBII (u/ml)  $\times$  TSAb (TSH $\mu$ UEq)  $\leq 15$ で, 児の顕性甲状腺炎が発症するとしている.

d. 妊婦の甲状腺機能<sup>17)</sup>

妊婦の下垂体TSH分泌は非妊時と同様で, TRH分泌予備能にも変化はない. 他方, 絨毛由来エストロゲンが肝でのTBG産生を促すので, TBGや総 $T_4$ ,  $T_3$ 量は経週的に増加する. このような成績はTSHに加えて胎盤性hCGやヒト絨毛性甲状腺刺激ホルモン (human chorionic thyrotropin) が甲状腺を刺激し, 甲状腺自体の機能を高めることを示唆するが, f- $T_4$ やf- $T_3$ レベルは上昇しておらず, 末梢の細胞での代謝が妊娠末期で低下する傾向さえ窺える. 妊婦血中albumin値の低下が遊離甲状腺ホルモン測定キットに影響するとする成績もあるが, 反論もあり, いまだ定かではない. われわれは使用キットによる正常妊婦血中のf- $T_4$ やf- $T_3$ レベルと, 遊離甲状腺ホルモン・インデッ

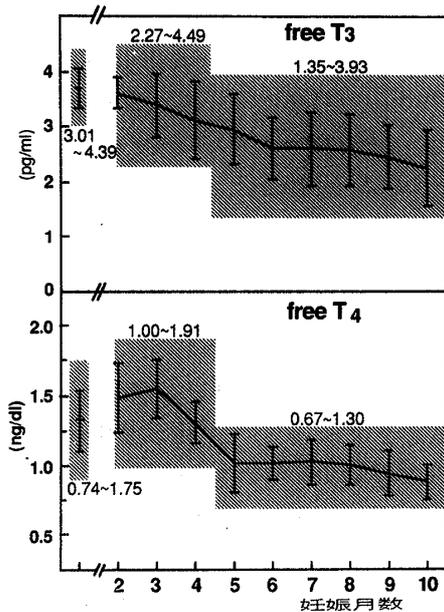


図2 アマレックスキットによる妊婦血中f-T<sub>3</sub>とf-T<sub>4</sub>値の正常範囲 (mean±2SD).

クスの平均±2SD値を定め(図2), これらの範囲以上を亢進, 以下を低下と判定している。

#### e. 胎児甲状腺機能<sup>13)</sup>

絨毛や胎芽・早期胎児は母体甲状腺機能の支配下にあるが, 妊娠20週以降では胎児の間脳・下垂体・甲状腺系が確立され, 母体のそれとは独自に営まれる。母体側のT<sub>4</sub>やT<sub>3</sub>に加えて, TSHも胎盤を通過しない。

#### f. 早期新生児の甲状腺機能<sup>4)</sup>

分娩というストレスや寒冷刺激に反応して, 新生児TSHは生後1時間でピークを示し, それに応じて一過性の甲状腺ホルモン増加を見るが, 外環脱ヨード化酵素活性の高まりは生後3日以降であり, しかもそれが成人の値に近づくのは, やつと6歳頃である。

## II. 機能異常妊婦における胎児管理

バセドウ病患者は妊娠初期に増悪し, TBGの増加する中・後期で病状が改善し, 分娩後に再悪化する傾向にある。妊娠中の免疫能の低下によるためか, 橋本病妊婦でも同様である。ただし機能亢進, 低下のいずれであれ, 疾患の活動性が強いと妊娠により増悪するので, 甲状腺機能を慎重に見極めつつ, 母体・胎児の管理を進める必要がある。出産後の増悪を産後自己免疫性甲状腺症候群 (postpartum autoimmune thyroid syndrome) と呼び, 嚴重な褥婦の管理が要求されている<sup>9)</sup>。一般の褥婦でも分娩後3カ月にこのような異常が4.4%もの高頻度で認められる。そのほとんどは一過性であるが, バセドウ病の出産後発症は約600人に

一人と高頻度である<sup>10)</sup>。われわれが関連病院を含めて調査した分娩3カ月における機能異常の頻度は8/345 (2.3%)で, いずれもマイクロソーム抗体が陽性の一過性機能低下症であり, 正常妊娠や正常分娩であっても, 産褥3カ月に検診を試みることの重要性が痛感された。

#### a. 母体の機能異常が児に与える影響

妊娠初期妊婦の甲状腺機能を良好にコントロールしなかつた, あるいはできなかつた症例のうち, 機能亢進症母体からは新生児の外表面部奇形頻度が有意に高いという報告<sup>16)</sup>や, 機能低下症母体由来の児でIQの低い者が多いという報告<sup>15)</sup>がある。至適濃度の甲状腺ホルモンが絨毛の機能維持に必須で, 胎芽・胎児の器官形成には母体の甲状腺機能が大いに影響するのであろう。さらに, 胎盤を介して母体からの栄養物質の供給, 老廃物の排泄を行つている胎児にとって, 母体の機能異常は児の環境の悪化に通じる。

#### b. 母体機能異常の診断

北海道大学産婦人科の協力下に, 札幌市では妊娠の判明時に, 妊婦甲状腺機能検査が施行され, 妊娠初期の機能異常者が約0.5%の頻度で発見されている<sup>8)</sup>。このような行政レベルを介してのシステム化を有さない日常診療においては, 婦人を診たら妊娠を疑うと同時に甲状腺機能にも目を向ける習慣を身につける必要がある。妊娠前から機能異常を指摘されていた場合はもちろん, そうでなくても妊婦の収縮期血圧が異常に高い, 安静時に110/分以上の頻脈がある, 妊娠月数に伴う体重増加が少ないか見られない, 疲れやすい, 既往妊娠・分娩歴に異常がある, などの所見があれば, まずTSHとf-T<sub>4</sub>, f-T<sub>3</sub>を測定する。さらに甲状腺自己抗体価を測定しておくことが後々で参考になる。とくに機能亢進症ではTSHの異常低値とT<sub>4</sub>の異常高値が, 機能低下症ではTSHの異常高値とT<sub>3</sub>の異常低値が特徴的である。

1) 機能亢進症母体における胎児管理: 妊娠が判明した時点で機能検査を行い, 異常者には抗甲状腺剤を投与して速やかに母体の機能を正常上限まで低下させるが, 過剰投与は胎芽・胎児の甲状腺機能を抑制し, IUGRや甲状腺機能低下症を誘発する危険性がある。抗甲状腺剤にはpropylthiouracil (PTU)と, methylmercaptoimidazol (MMI)がある。いずれも催奇性の心配はほとんどないが, PTUの方が胎盤通過性や母乳中への分泌率が少ないので, これを選択する者が多い。抗甲状腺剤の副作用のうち, 顆粒球減少症には注

意が必要で、初発症状としての咽頭痛が発現すれば、ただちに服用を中止して医師に連絡するよう指導しておく。血中  $f\text{-T}_4$  値と TSH 値の動態から作用効果を判定するが、頻脈、動悸、振顫などの交感神経緊張症状に対しては  $\beta$  ブロッカー (Inderal) の投与が推奨される。本剤は収縮期血圧の降下にも有効であるが、子宮筋のトーンスを高める作用、胎盤血流量の減少、ひいては胎児発育遅延症を誘発する可能性のあることを忘れてはならない<sup>6)</sup> (図3)。

- ① 治療効果の目標：  
 甲状腺機能を正常上限域まで速やかに下降させる  
 甲状腺機能の指標： $f\text{-T}_4$ , ( $f\text{-T}_3$ ), TSH 値  
 過剰投与→胎児甲状腺機能を抑制→胎児発育遅延
- ② PTU の胎盤通過性は MMI の 1/4  
 (MMI の方が児に対する効果大→胎児甲状腺)  
 (ただし MMI の催奇性を否定し、薬剤効果のうえから本剤の使用を好む医師もある)  
 recommendation: PTU 100~150mg/日程度の  
 児への影響はない  
 →  $\text{FT}_4\text{I}$  が 12~14 になれば維持  
 量: 50mg/日、または中止
- ③ 母乳への移行: PTU は MMI の 1/10  
 →授乳中も中止の必要はない
- ④ 抗甲状腺剤の副作用(出現頻度: 約 1.8%)  
 (使用に先立ち、妊婦に充分説明して理解させておくこと)
- a) 発疹: 服用後 2 週間位で出現  
 (蕁麻疹様、瀰漫性あるいは点状紅斑)  
 →抗ヒスタミン剤塗布
- b) 肝障害: 一過性に GOT, GPT, ALP の上昇を見ることがある
- c) 白血球、とくに顆粒球減少:  
 服用開始後 3 カ月以内(時に 6 カ月)に突然、 $38^\circ\text{C}$  以上の発熱、咽頭痛を伴う全身の中毒症状、顆粒球の激減→ただちに薬剤投与を中止、副腎皮質ステロイドの投与
- ⑤  $\beta$  遮断剤(インデラル)の併用:  
 母体の頻脈、収縮期血圧上昇などに有効、軽症例ではこれのみでもコントロール可(ただし、胎盤通過性は容易)
- 副作用: 子宮筋  $\beta_2$  受容体を遮断  
 →筋トーンスの亢進→胎盤血流量の減少  
 →胎児発育遅延
- 胎児: 心機能や中枢抑制→徐脈, NST の non-reactive 化  
 グリコーゲン分解や脂質分解の抑制  
 →胎児発育遅延
- 新生児: 高ビリルビン血症, 低血糖, 低体温, RDS

図3 甲状腺機能亢進症母体と胎児の管理要点。

妊娠中期以降では上述の検査に加えて、超音波 B スコープによる胎児発育の検索、胎児一胎盤機能検査などを行い、母体甲状腺機能を調整しつつ分娩に備える。CPD などのない限り経膈分娩が原則であるが、機能亢進による過強陣痛、軟産道裂傷、分娩後の弛緩性出血や甲状腺クリーゼの発症には注意する。

2) 機能低下症母体における胎児管理: 妊娠が判明次第、甲状腺剤の補充により機能を正常下限まで速やかに上昇させる。本ホルモンが心筋代謝を促進させ、心拍量を増加させることや、本症患者の中には冠動脈不全を合併する者があることなどから、投与前に心電図検査を行っておく方が良い。副腎機能不全患者に対する前処置としてのステロイドの前投与や、糖尿病合併例に対する投与前の機能チェックなどが必要である。まず効果発現が早く、血中半減期の短い  $\text{T}_3$  を 10~30 $\mu\text{g}$ /日で投与し、 $f\text{-T}_3$  と TSH, および  $r\text{T}_3$  値の測定で効果を判定し、その後  $\text{T}_4$  を 100~300 $\mu\text{g}$ /日の投与に切替えて維持量とする。さらに妊娠中期以降では TBG の増加に対応して、適宜  $\text{T}_3$  を 10~30 $\mu\text{g}$ /日の割

- ① 治療効果の目標:  
 甲状腺機能を正常下限域まで速やかに上昇させる  
 甲状腺機能の指標:  $f\text{-T}_3$ , ( $f\text{-T}_4$ ),  $r\text{T}_3$ , TSH 値
- ②  $\text{T}_3$  剤は効果の出現が早く(血中半減期: 約 1 日)、消失も早い  
 $\text{T}_4$  剤は  $\text{T}_3$  に転換されて効果を發揮  
 (血中半減期: 約 6 日)  
 [ $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  単独, または  $\text{T}_4 + \text{T}_3$ ]  
 recommendation: まず  $\text{T}_3$  (10~30 $\mu\text{g}$ /日)  
 →  $\text{T}_4$  (維持量: 100~300 $\mu\text{g}$ /日)
- ③ 妊娠週数に伴う TBG の増加→遊離甲状腺ホルモン量の減少  
 ◎妊娠週数の増加に伴う、投与量変更の考慮  
 (妊娠後半期:  $\text{T}_4$  維持量 +  $\text{T}_3$  10~30 $\mu\text{g}$ /日)
- ④ 橋本病における一過性機能亢進時:  
 対症的に  $\beta$  遮断剤(プロプラノロール: インデラル)  
 (抗甲状腺剤は急速な機能低下を招くので禁忌)
- ⑤ 要注意疾患
- A) 心障害: 組織の急激な酸素消費量増加→相対的な心筋酸素不足→狭心症, 心筋梗塞  
 ◎心電図などで心機能をチェック  
 (虚血性心疾患の有無)
- B) 相対的副腎皮質機能不全: ホルモンのアンバランス  
 →急性副腎皮質不全  
 ◎ハイドロコチゾン 20mg/日投与による機能改善後 1 週間を経て治療開始
- C) 糖尿病合併: 甲状腺剤で悪化しやすい  
 ◎コントロール良否の再チェック

図4 甲状腺機能低下症母体と胎児の管理要点。

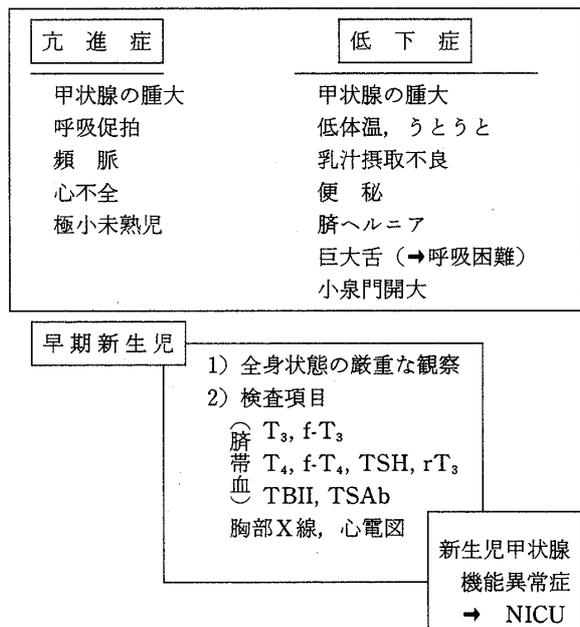


図5 早期新生児の甲状腺機能異常が疑われる所見と、必要な検査項目。

合で追加する<sup>6)</sup>(図4)。

III. 新生児管理

生後1週間は新生児の全身状態を嚴重に観察する必要がある。出生後数日以内に母体から移行した抗甲状腺剤が消失するので、抗受容体抗体の影響が症状として現れてくる。ただし、このような症状は決して本症のみに特徴的なものではないので、臍帯血で新生児の甲状腺機能を調べておくと、症状が現れた時に大変参考になる(図5)。甲状腺腫は機能亢進症のほか、母体への抗甲状腺の過剰投与や、あるいは本疾患とは無関係に胎児造影によるヨード剤の吸収によつても発症する。ちなみに、昭和57年以降に神戸大学附属病院母子センターで41名の機能亢進者より出生した新生児の中から、3名の亢進症と2名の低下症を生じたが、いずれも一過性で現在まで異常は認められない。

IV. クレチン症マス・スクリーニングの成果

故・森山 豊日本母性保護医協会会長をはじめ、厚生省クレチン症研究班の努力により、昭和54年以降の出生児では、生後4~7日目の採血で、本症のマス・スクリーニングが実施されてきた。その結果、本邦でのクレチン症は母体甲状腺機能とは無関係に、6,000~8,000の出生児に1例の割合で発生することが判明した。図6に兵庫県下における現在の検査手順を示す。発生頻度を考慮してTSH値が96パーセントイル以上の高値を示した者に精密検査を行い、本症と診

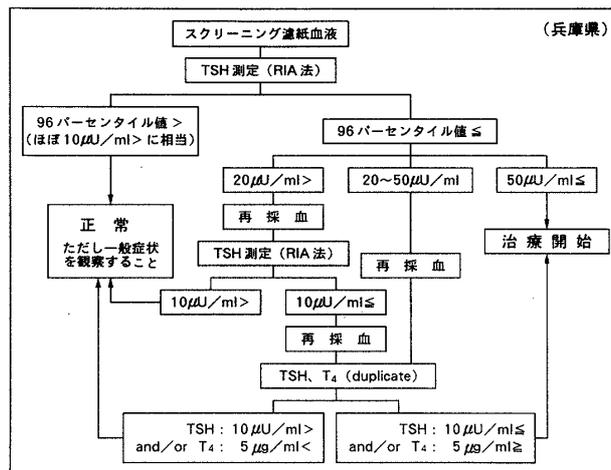


図6 兵庫県における新生児クレチン症のマス・スクリーニング (兵庫県先天代謝異常スクリーニング研究会)。

L-thyroxine

年齢	量(μg/Kg)
0~3カ月	8~10
3~6カ月	8~10
6~12カ月	6~8
1~3歳	4~6
3~10歳	4~5
>10歳	3~4

図7 クレチン症児に対する甲状腺ホルモンの投与量 (Sobel, E.H. and Saenger, P., 1989)。

断された場合には遅くとも生後3週間以内に甲状腺ホルモンの補充療法が開始されており(図7)、児のIQもほぼ満足できる成果を示しているが、今後も、より早期診断、より早期からの治療開始に向かつての努力が続けられるであろう。ただし、発症頻度は極めて低い、視床下部性や下垂体性の機能低下症は、TSHスクリーニング法でチェックできないので、たとえTSH値が正常であつても、上述の症状が認められる場合には本症を疑い、時機を失することなく精密検査を行う必要がある。

おわりに

甲状腺疾患合併妊娠における母体・胎児管理と、新生児管理の概要を述べた。本疾患は境界領域にあるために、ややもすると診断や管理が中途半端になるきらいがある。しかしながら、甲状腺疾患専門医と新生児科専門医の協力の下に、母体・胎児管理に直接携わるのはわれわれ産科医であることを十分に認識し、それに必要な知識と技術を身につけておかねばならない。

## 謝 辞

本講演の機会を与えて頂いた第42回日本産科婦人科学会会長・水野正彦教授, 座長の労をおとり下さった武田佳彦教授, 藤本征一郎教授, ならびに会員各位に深甚の謝意を表します。本講演のために貴重なデータをご提供下さった北海道大学・産科婦人科の先生方, 兵庫医科大学・松岡 英教授, 神戸大学・中村 肇教授, 大阪大学・花房俊昭博士に厚く御礼申し上げます。本研究をご指導下さった望月真人教授, 本研究にご協力を頂いた教室関連病院の諸兄に深謝します。本研究の一部は文部省科学研究費 (C62570758, B63480368) ならびに日母おぎやあ献金によつた。

## 共同研究者

片山 和明, 大橋 正伸, 山崎 峰夫, 大谷 徹郎  
丸尾 猛, 松尾 雅文\*, 西井 弘, 丸尾 原義  
中山 洋, 竹内 康人, 太田 岳人, 寺本 憲司  
田中あゆみ, 岩阪喜代美, 妹尾 純子

(\*神戸大学小児科学教室)

## 文 献

1. 足高善彦: ヒト胎盤における糖蛋白ホルモンの産生と, その生物学的意義に関する研究. 日産婦誌, 27: 628, 1975.
2. 足高善彦, 丸尾原義, 中山 洋, 竹内康人, 望月真人: 胎盤における甲状腺ホルモンの代謝. 産婦の進歩, 38: 485, 1986.
3. 林 正人, 丸尾 猛, 松尾博哉, 望月真人: 甲状腺と卵巣の機能的相関に関する研究—特に培養ブタ顆粒膜細胞の機能分化に及ぼす細胞生物学的効果について—. 日内分泌誌, 61: 1189, 1985.
4. 丸尾原義, 足高善彦, 竹内康人, 望月真人: 早期新生児における甲状腺刺激ホルモンと甲状腺ホルモンの動態に関する研究. 新生児誌, 23: 492, 1987.
5. 望月真人: 近畿地区における甲状腺疾患・糖尿病妊婦診療の実態と管理の問題点—甲状腺疾患妊婦の臨床. 産婦の進歩, 30: 255, 1978.
6. 望月真人: 妊娠と甲状腺疾患. 産婦治療, 59: 145, 1989.
7. 中山 洋, 足高善彦, 望月真人: 生殖現象と甲状腺機能に関する研究—特に妊娠・分娩・産褥時における甲状腺ホルモンの動態分析—. 日産婦誌, 38: 1578, 1986.
8. 田中信一, 田中俊誠, 山下陽一郎, 岩川良樹, 藤本征一郎, 福島 勝, 水嶋好清, 荒井 修, 高杉信男: 妊娠初期に見られる一過性高 free  $T_4$ 血症 (第2報). 産婦の実際, 39巻5月号掲載予定, 1990.
9. Amino, N., Mori, H., Iwatani, Y., Tanizawa, O., Kawashima, M., Tsuge, I., Ibaragi, K., Kumahara, Y. and Miyai, K.: High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis

and hypothyroidism. N. Engl. J. Med., 306: 849, 1982.

10. Amino, N.: Post partum onset of Graves' disease. In Thyroid Autoimmunity (eds. A. Pinchera, S.H., Ingbar, L.M., McKenzie and G. F. Fenzi), 231. Plenum Publishing Co., New York, 1987.
11. Ashitaka, Y., Maruo, M., Takeuchi, H., Nakayama, H. and Mochizuki, M.: 3,5,3'-triiodo-L-thyronine binding sites in nuclei of human trophoblastic cells. Endocrinol. Japon., 35: 197, 1988.
12. Clark, F. and Horn, D.B.: Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of  $^{131}I$ -triiodothyronine. J. Clin. Endocrinol. Metab., 25: 39, 1965.
13. Fisher, D.A.: Thyroid development and thyroid disorders in infancy. In The Thyroid Gland (ed. L. Van Middlesworth), 111. Year Book Medical Publ., Chicago, London, 1986.
14. Hanafusa, T., Pujol-Borrell, R., Chiovato, L., Russel, R.C.G., Doniach, D. and Bottazzo, G. F.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: Relevance for autoimmunity. Lancet, 2: 1111, 1983.
15. Man, E.B., Holden, R.H. and Jones, W.S.: Thyroid function in human pregnancy: VII. Development and retardation of 4-year-old pregnancy of euthyroid and of hypothyroxinemic women. Am. J. Obstet. Gynecol., 109: 12, 1971.
16. Momotani, N., Ito, K., Harada, N., Ban, Y., Nishikawa, Y. and Mimura, T.: Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. Clin. Endocrinol., 20: 695, 1984.
17. Nishii, H., Ashitaka, Y., Maruo, M. and Mochizuki, H.: Studies on the nuclear 3,5,3'-triiodo-L-thyronine binding sites in cytotrophoblast. Endocrinol. Japon., 36: 891, 1989.
18. Oppenheimer, J.H. and Schwartz, H.L.: Thyroid hormone action at the nuclear level. In Thyroid Hormone Metabolism (ed. G. Henemann), 383. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1986.
19. Tamaki, H., Amino, N., Aozasa, M., Mori, M., Iwatani, Y., Tachi, J., Nose, O., Tanizawa, O. and Miyai, K.: Criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. Am. J. Perinatol., 5: 152, 1988.

**Synopsis**

The incidence of pregnant women with thyroid dysfunction has been reported to be around 0.1~0.4%. Graves' disease accounts for more than half of these disorders. The main cause of thyroid disease in pregnancy and puerperium is autoimmune dysfunction. Whether there may be goitre or exophthalmus present, clinical signs as inappropriate weight gain, high systolic pressure, palpitation ( $\geq 110/\text{min}$ ), emotional lability, fatigue, acceleration or suppression of the Achilles' tendon reflex should induce changes in the biochemical thyroid function tests. Parameters for the diagnosis and management for hyperthyroidism are serum levels of free  $T_4$  and TSH, while those of  $T_3$ , reverse  $T_3$ , and TSH are for hypothyroidism. Serum anti-microsomal antibodies and anti-thyroglobulin antibodies which have no effect on the fetus are also good markers for severity.

The transplacental transfer of maternal TSH receptor antibodies consisting of stimulatory and inhibitory immunoglobulins and maternal thyroid-binding inhibiting immunoglobulins play roles in the development of transient neonatal hyper- or hypothyroidism. Fetal control is achieved by optimal maternal management. Untreated hyperthyroidism may be associated with fetal malformations. This risk may be reduced by antithyroid drug treatment of up to 150mg/day of propylthiouracil which has less chance of placental passage and less secretion into the mother's milk than methyl-mercapto-imidasol. Maternal thyroid function should be kept in the upper limit of normal range, taking into consideration the fetal dysfunction induced by over-administration of the drug which passes through placenta. Children of hypothyroid women taking inadequate replacement therapy manifested lower IQ values compared to the progeny of euthyroid or hypothyroid women taking adequate therapy. Replacement therapy can be started with  $T_3$  10~30 $\mu\text{g}$  as an initial daily dose. When the maternal function comes in the lower range of normal level, exchanged  $T_4$  100~300 $\mu\text{g}/\text{day}$  is given. If necessary, additional  $T_3$  is considered in the second and third trimester.

General condition of the neonate born of mother with thyroid dysfunction should be seriously observed with biochemical examination of TSH, free  $T_3$  and/or  $T_4$  levels in cord sera.

Frequency of cretinism in Japan is 1:6,000~8,000 babies. Congenital hypothyroidism in the baby is discovered by systematic mass screening of TSH levels. Prognosis in the offspring becomes favorable when treatment with thyroxine is initiated by age 3 weeks.

Management by team approach involving obstetrician, neonatologist and internist is strongly recommended for complete care of mother, fetus and neonates. However, it should be emphasized that we, the obstetrician, should have direct control in the management of both the mother and fetus.