

3. クリニカルカンファランス—境界領域へのチャレンジ

3) 内科疾患合併妊娠の管理
② 甲状腺疾患東京大学助教授
上妻 志郎座長：東京女子医科大学教授
中林 正雄

妊娠に合併する甲状腺疾患としては従来よりバセドウ病が多くに関心を集めてきたが、最近、母体の甲状腺機能低下症が児の精神発達に及ぼす影響についての研究が報告され、バセドウ病以外の甲状腺疾患についても関心が高まっている。また、甲状腺疾患は女性に多発し、特に中高年女性では10～20人に一人くらいの頻度で異常が見つかるといわれており、女性のプライマリーケアに携わる者にとって甲状腺疾患は極めて重要なテーマであると考えられる。産婦人科医が甲状腺疾患に対し積極的に取り組んでいくためには、甲状腺疾患の全体像をきちんと把握しておく必要がある。

甲状腺に関する基礎知識

甲状腺は長さが4～5cm、幅2～3cm、厚さが1cmほどの左右両葉とそれをつなぐ峡部からなる最大の内分泌臓器であり、Berry 靱帯と呼ぶ支持組織によって第1～第2気管軟骨に固定されている。内部はサイログロブリン（甲状腺コロイド）を貯えた多数の濾胞で構成され、この濾胞は濾胞細胞と呼ばれる一層の上皮細胞に取り囲まれている。濾胞細胞の近傍にはカルシトニンを分泌する濾胞傍細胞あるいはC細胞が存在する。

甲状腺ホルモンはアミノ酸のチロシン2個とヨードから合成され、経口摂取し吸収できる数少ないホルモンの一つである。動物の甲状腺ホルモンはすべて同じ分子構造を持っている。濾胞内にはサイログロブリンに結合した状態で約2カ月分のホルモンが貯蔵されており、このことは薬物治療の効果を考える場合に重要である。

甲状腺ホルモンの生合成には無機ヨードの取り込み、有機化、ヨードチロシンの縮合、コロイド小滴の形成、サイログロブリンの加水分解、ホルモン分泌の各段階があり、これらの過程は脳下垂体よりの甲状腺刺激ホルモン（TSH）により調節されている。ヨードはホルモン合成に不可欠であるが、大量投与ではホルモンの合成分泌を抑制することが知られ、甲状腺クリーゼの際には治療薬として用いられる。TSHの分泌は視床下部からのTRH、ソマトスタチンにより調節されるほか、甲状腺ホルモンによるネガティブフィードバックを受けている。

甲状腺疾患の分類

一口に甲状腺疾患といっても多彩であり、また地域差もあることから、分類自体が混乱していた時代が長く続いていたが、ここ30～40年の間に多くの新しい疾患概念の登場とともに整理されてきた。いくつかの分類法があるが、特徴が互いにoverlappするため、単一の基準ですっきりと全体を分類理解することは困難である。そこで、代表的な疾患名を把握するため病名による分類を試みると、甲状腺腫、甲状腺炎、バセドウ病、各種甲状腺機能低下症の4群に分けられる。

Thyroid Disease in Pregnancy

Shiro KOZUMA

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, Tokyo

Key words : Thyroid disease · Pregnancy

甲状腺腫には機能異常を伴わない単純びまん性甲状腺腫、結節性病変を有する良性・悪性の甲状腺腫瘍、腺腫性甲状腺腫からなる。単純びまん性甲状腺腫はびまん性の甲状腺腫があるが甲状腺機能が正常であるもので、思春期周辺の女性にみられることが多い。以前には最も頻度の高いものと考えられていたが、新しい疾患概念の確立や各種検査法の進歩により、これらの大部分は慢性甲状腺炎や腺腫様甲状腺腫であったものと考えられている。甲状腺腫瘍としては良性腫瘍では濾胞腺腫とその他、悪性腫瘍では乳頭癌、濾胞癌、未分化癌、髄様癌（カルシトニン産生細胞）、悪性リンパ腫、その他に分類されている。これらは孤立性の結節性病変を認めることが多いのに対し、腺腫様甲状腺腫は多発性の結節性病変を伴うことが特徴である。腺腫様甲状腺腫は組織学的には新生物ではなく過形成であり nodular hyperplasia という英語名がよく用いられるようになってきた。

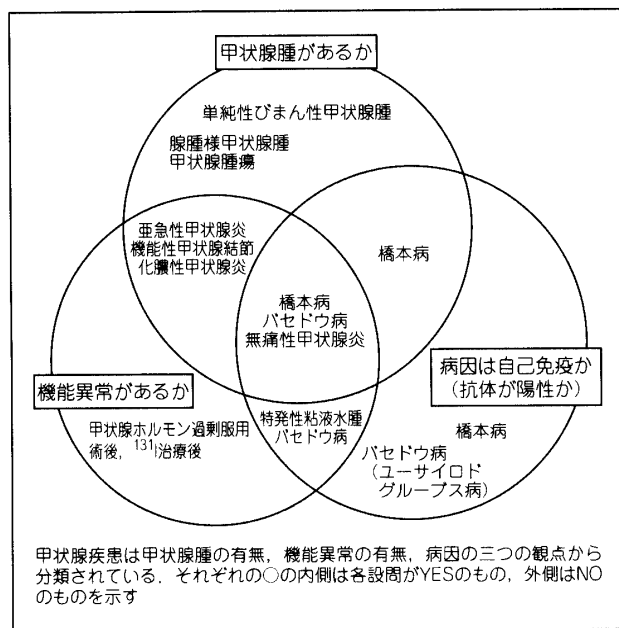
甲状腺炎には急性化膿性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、慢性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎の4つがある。急性化膿性甲状腺炎は小児に多く、上気道炎に引き続き左側前頸部の疼痛腫脹発熱を来す疾患で、咽頭梨状窩内膿を介して発生した細菌感染であると考えられている。亜急性甲状腺炎は30歳以上の女性に多い疾患で、上気道感染症状に引き続き圧痛、自発痛を伴う甲状腺の硬結、発熱、倦怠感を来す疾患であり、病変は甲状腺の一部に始まり、順次甲状腺の中を移動して全体に及び、全体として3～6カ月くらいの間にほとんど完全に修復される。組織の破壊に伴いホルモンが漏出し、甲状腺機能亢進症の症状を呈することから破壊性甲状腺炎と呼ばれる。その後一過性の甲状腺機能低下症を呈した後に正常化する。検査所見としては赤沈の亢進、ヨード摂取率の著明な低下、T3T4の高値あるいは正常、血中サイログロブリンの高値などが特徴的である。慢性甲状腺炎と無痛性甲状腺炎は自己免疫疾患である。慢性甲状腺炎は橋本病であり、女性の10～30人に一人が罹患しているといわれている。比較的硬いびまん性甲状腺腫大を認めることが多く、組織学的にはリンパ球の浸潤、リンパ濾胞の形成、上皮細胞の変性、結合組織の増生を認める。病態の進行とともに甲状腺機能低下症が発生してくる。細胞傷害性のT細胞を中心とする多くの自己免疫的機序が *in vitro* で証明されている。自己抗体の検査は診断学的にも重要であり、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性となる。無痛性甲状腺炎は20歳代にピークを持ち、出産後に起きやすい。甲状腺には痛みが無く、約半数にびまん性腫大を認める。亜急性甲状腺炎とともに破壊性甲状腺炎と呼ばれ、検査所見は亜急性甲状腺炎に類似しており、一過性に甲状腺機能亢進を示した後、機能低下となり6カ月～1年で治癒する。無痛性甲状腺炎の場合は組織学的には橋本病と同じであり、自己抗体が陽性であることから、自己免疫性の現象であると考えられている。

バセドウ病は甲状腺機能亢進症を示す代表的な疾患である。TSH レセプターに対する自己抗体により TSH レセプターが持続的に刺激されるため、甲状腺の肥大と機能亢進を示すと考えられている。バセドウ病では慢性甲状腺炎と同様に各種の自己抗体が検出され、とくに TSH レセプター抗体は治療効果の判定にも用いられている。甲状腺機能低下症に関しては甲状腺ホルモン合成障害等各種のものが存在する。

以上の各種甲状腺疾患に対し1) 甲状腺腫があるか、2) 甲状腺機能異常があるか、3) 自己抗体が陽性かという3つの基準を組み合わせた分類が報告されている(図1)。

甲状腺疾患の頻度

ある集団における甲状腺疾患の頻度はそこでのヨード摂取量により異なることが知られている。本邦では海藻を食する習慣があるため欧米諸国に比しはるかに多くのヨードが摂取されている。したがって、欧米諸国における各種甲状腺疾患の頻度は本邦におけるそれを表しているとはいえない。本邦における甲状腺疾患の頻度に関する報告は散見されるものの甲状腺専門外来を受診した患者を検討の対象としたものが多い。相対的頻度としては、バセドウ病が約40%を占め最も多く、次いで橋本病が20%、その次に単純びまん性甲状腺腫、甲状腺腺腫、腺腫様甲状腺腫がそれぞれ10%前後で続き、最後に亜急性甲状腺炎が2%となっている。甲状腺疾患合併妊娠として産科外来でみられる甲状腺疾患の割合も



(図1) 甲状腺疾患の概念

これに類似した値になると思われるが, 甲状腺外来を受診した患者が対象となっているため, 自覚的・他覚的症状の強いものほど相対頻度が高くなっている可能性がある。一方, 各種甲状腺疾患の絶対的な発生頻度はこれらとはかなり異なる可能性が高い。図2は丸地らが1960年代に行った長野県下における6万人の一般住民を対象に甲状腺検診を実施した結果をまとめたものである。縦軸は対数軸であり, 人口1,000人に対する有病率をあらわしている。パセドウ病は橋本病や甲状腺癌よりむしろ低率であり1,000対1~2であるのに対し良性結節性甲状腺腫や単純びまん性甲状腺腫(図中には示されていない)は圧倒的に頻度が高く, パセドウ病の30~40倍であった。この時代に単純びまん性甲状腺腫と診断されたものの中には潜在性慢性甲状腺炎

が多く含まれていた可能性がある。また甲状腺癌もパセドウ病より高率に認められている。

甲状腺疾患の診断

妊婦における甲状腺疾患を考える場合にはこれまでパセドウ病の管理に重点が置かれてきたが, 妊婦のプライマリーケアという観点から積極的に甲状腺疾患を管理の対象とすると, 前述したようにそれ以外の多くの甲状腺疾患に目を向ける必要がある。触診は甲状腺疾患を見つけるきっかけとして重要であり, 触診の技術に習熟することにより従来見逃されてきたと考えられる妊娠に合併する各種甲状腺疾患が診断されるようになる可能性がある。甲状腺は靱帯により第1~第2気管軟骨に固定されている。したがって, 甲状腺触診のコツはその高さにおける気管の側壁をなでるようにすることである。胸鎖乳突筋の内側より親指で気管側壁をなでるようにしつつ椎体方向に挿入すると, 甲状腺腫大がある場合には抵抗を触知できる。甲状腺機能異常のスクリーニングにはTSH測定が最も適している。

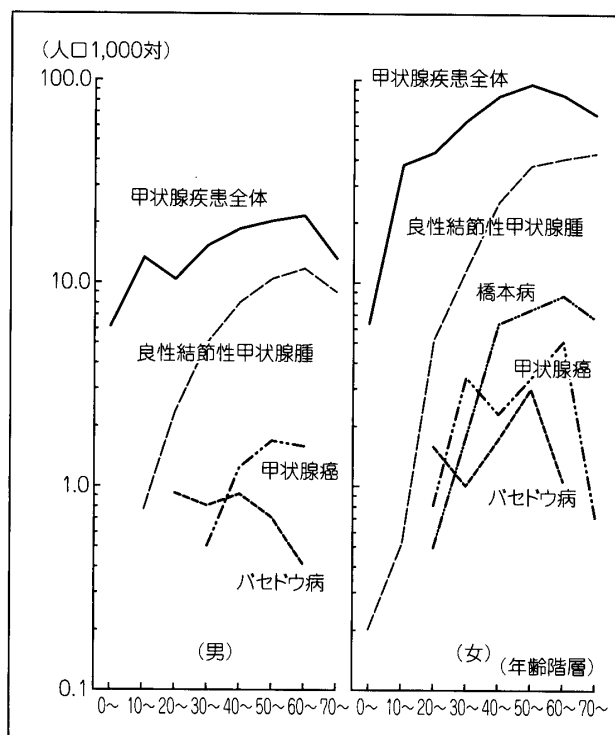
妊娠中の甲状腺機能

妊娠初期にエストロゲンの影響により thyroxine binding globulin (TBG) の産生は増加し, 12~14週以降はプラトーになる(図3)。この変化に伴い total T₄, T₃も同様な増加パターンを示す。free T₄は妊娠初期に若干増加すが, その後減少し, 妊娠期間を通して非妊時の正常範囲内に保たれる。妊娠中のT₄必要量は増加するが, これはTBGの増加だけでは説明はできず, それ以外に胎盤でのT₄の代謝, 胎児へのT₄移行, 母体内における代謝の増加などが関与すると考えられている。視床下部, 下垂体, 甲状腺系での negative feedback は正常に機能している。胎盤から分泌される多量のHCGはTSH様の作用をもっており, この作用が妊娠初期のfree T₄増加, TSHの低下に関与している。

胎児の甲状腺は first trimester の末期に機能しはじめ, 妊娠12週頃には甲状腺内に濾胞が認められT₄を産生することが知られている。妊娠中期になるとTSHが上昇してくるが, free T₄が上昇するにもかかわらずTSHが増加し続けるのは, negative feedback系が未熟なためであると考えられる。TBGとT₄は妊娠8~10週頃に確認されて以来35~37週まで増加する。このTBGの増加は胎児の肝の成熟とエストロゲンに対する反応性を示唆している。

甲状腺ホルモンの代謝に関係する脱ヨード化酵素には type I ~ III の 3 種類がある. type I は肝臓, 腎臓, 甲状腺に存在し, T4 における 4 つのヨードのうちの外側・内側のいずれかの脱ヨード化を起こす. T3 の多くはこの酵素によって産生される. type II は脳, 脳下垂体, 褐色脂肪組織に存在するもので, 外側の脱ヨード化を行う. type III は胎盤, 皮膚, 脳に含まれており内側の脱ヨード化を起こすもので, T4 から reverse T3 が産生される. 胎盤では絨毛膜や脱落膜には type II 酵素が存在するが, 絨毛細胞には type III が多く認められる. 母体の T4 が減少すると type II の酵素活性が上昇し T3 産生は維持されるが, 胎盤では type III 酵素活性が非常に強いので, ここで産生された T3 の作用は胎盤内に限られる.

胎児においては type II, III は妊娠中期に認められるが, type I は妊娠末期まで認められない. 妊娠末期に胎児の T3 が増加するのは type I が増加するためであるとされている. 臍帯血中では reverse T3, T4 sulfate, T3 sulfate, reverse T3 sulfate が高値を示すが, これらは type I 活性が低いことと sulfated metabolite が胎盤の type III により代謝されないためであると考えられる. 羊やラットでは妊娠中期の胎児褐色細胞, 下垂体, 皮膚に type II が存在しており, このような組織においては T4 から T3 が産生されている可能性がある. 特に, 甲状腺機能低下症の胎児では type II 酵素活性が上昇し, 母体由来の T4 を有効利用していると考えられている.



(図2) 甲状腺疾患の病型別にみた年齢層別有病率

母体甲状腺機能低下症と児発達

先天性甲状腺機能低下症の場合でも出生直後には大きな臨床症状は現れない. 放置すれば出生後数力月のうちに症状が現れてくるが, 出生後に適切な管理をすれば知能障害を来さないことが知られている. 胎児期においてこのように影響がほとんど現れてこないのは胎児の代謝や発達が T4 に依存していないためか, 母体からの少量の T4 が臨床症状の発現を防いでいることによると考えられる. 1990年, 北海道大学の松浦らは, 慢性甲状腺炎を合併した母体より出生し一過性機能低下に陥った児に関し生後の精神運動発達を調査したところ, 精神運動発達遅延を起こした群では起こさなかった群に比し妊娠中の母体の甲状腺機能が有意に低値を示したと報告している. このことは母体から胎児へ移行した甲状腺ホルモンが胎児の神経系の発達に重要な役割を果たしている可能性を示唆している. しかしながら, その後も母体由来の甲状腺ホルモンは量的な問題からあまり重要視されては来なかった. 1999年, New England Journal にそれに関する研究結果が報告された. この報告は, 25,216人の妊婦を対象に保存してあった血液サンプルを用いて甲状腺機能検査を行い, TSH が異常高値を示した62例を抽出し出産後7~9年した時点で, 児の精神神経発達テストを行い, その結果を対照群と比較した. 62例中14例は治療を受けていた. その結果, 治療を受けなかった機能低下症群では, コントロールに比し有意に発達の遅延

がみられた。胎児自身の甲状腺機能が正常である場合には母体由来の甲状腺ホルモンが重要なのは妊娠初期に限られる。したがって、この論文では妊娠初期の母体の甲状腺機能が重要であり、その時期に甲状腺機能のスクリーニングをする必要性を示唆している。母体からの影響は少ないとする論文も少なくないため、現時点では妊娠初期に全例甲状腺機能測定を行うべきであるということにはならないが、この報告を無視することはできない。したがって、甲状腺疾患の既往や家族歴を持つ場合、甲状腺機能低下を疑わせる症状がある場合、触診により甲状腺腫を触れる場合には、甲状腺機能検査をすることが好ましい。

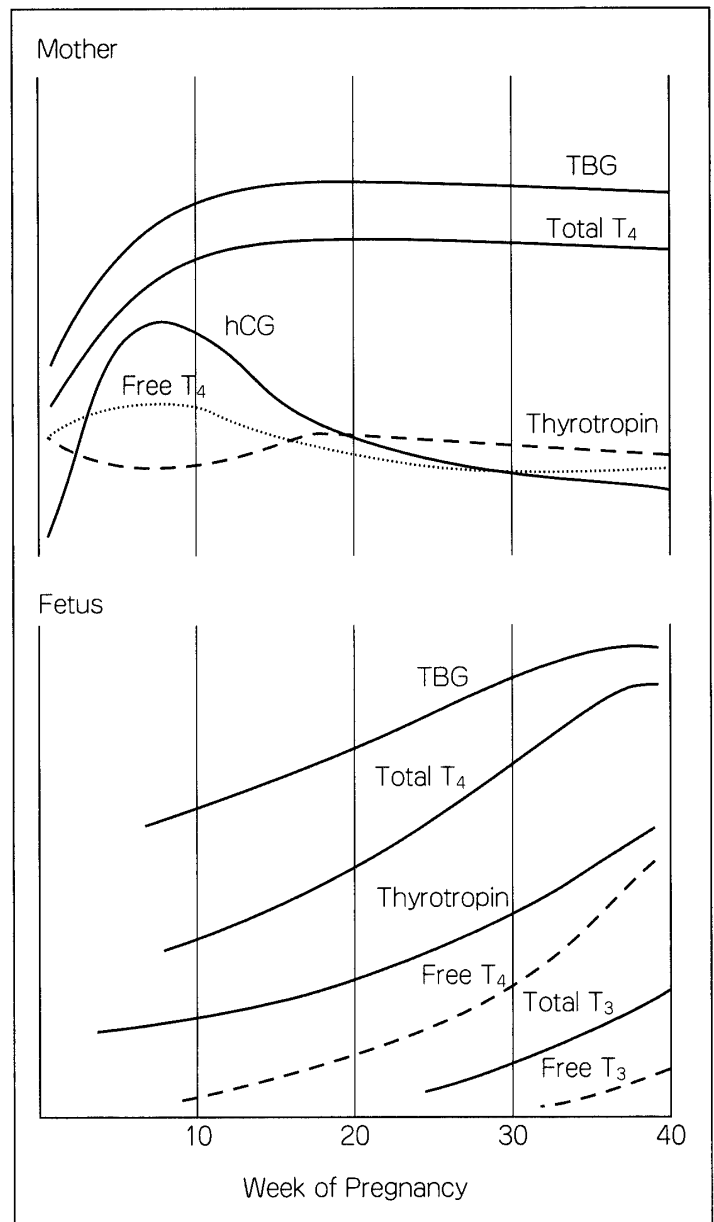
自己免疫性甲状腺疾患合併妊娠

自己免疫性甲状腺疾患が関与する周産期の問題の一つに新生児の一過性甲状腺機能異常がある。松浦らは1980年に慢性甲状腺炎の母体から TBII (TSH 結合阻害免疫グロブリン), TSBAb (甲状腺刺激抑制抗体) が胎児に移行し、児に一過性の甲状腺機能低下症を引き起こすことを報告している。本症の発症には、移行した抗体の力価が重要であるが、抗体の半減期は約2週間であり、一般的には症状は3カ月以内に消失する。慢性甲状腺炎妊婦の場合には妊娠末期に母体血を測定し、陽性の場合には

分娩時に臍帯血を採取して抗 TSH 受容体抗体活性を調べる必要がある。母体血中において TBII が85%以上を示す特異性粘液水腫、あるいは患者の TBII 値を50%下げるのに要する希釈倍数が50倍以上の場合には、機能低下を示す可能性が非常に高いため、出生時の結果を待たずに $1\text{日}10\mu\text{g/kg}$ の投与を開始するべきであるといわれている。

バセドウ病についても新生児の一過性甲状腺機能亢進症が出現することがあり、妊娠末期の母体血中 TBII が50~60%以上、あるいは TSAb (甲状腺刺激抗体) が600~800%以上、ことにこの両条件が揃っている場合に発症しやすい。特に外科治療や放射性ヨードにより治療した例で、このような抗体が存在する場合には症状が著しく発現することがある。一方、TBII のみ陽性で40%以下、あるいは TSAb のみが弱陽性~中等度陽性の場合には発症しないといわれている。

もうひとつの問題に出産後自己免疫性甲状腺症候群の発症がある。これはミクロゾーム抗体陽性の潜在性自己免疫性甲状腺炎の患者に発生するものであり、妊娠中の免疫抑制状



(図3) 妊娠中における甲状腺機能の変化

態からの跳ね返り現象であると考えられている。慢性甲状腺炎の場合の甲状腺機能亢進は常に一過性なので、軽症であれば安静のみで経過観察、心悸亢進が強ければベータ遮断薬を使用し、抗甲状腺剤は使用しない法がよい。引き続き起こる機能低下は、多くは一過性であるので経過を観察すればよく、症状の強い場合にのみ補充療法が行われる。バセドウ病は妊娠中軽快する傾向にあるが、その活動性は産後に高くなり、その後は次第に落ち着いて産後1年前後で妊娠前の状態になることが多い。活動性が最も高くなるのは産後6～7カ月であり、妊娠中に緩解あるいは投与を中止した例でもその60%は産後6カ月以内に甲状腺機能亢進が再発する。したがって1～2カ月おきにFT4, TSH, TRABbを測定する必要がある。

妊娠中の抗甲状腺薬の選択

甲状腺機能亢進症の場合には、先天奇形、流早死産、子宮内胎児発育遅延などの頻度が上昇することが知られており、抗甲状腺剤を用いて甲状腺機能を早急に正常化させる必要がある。代表的な抗甲状腺剤にメルカゾール (MMI) とチウラジール (PTU) とがある。その選択に関しては MMI の乳汁中への移行が問題となるため、PTU を使用すべきであるとの意見もあるが、一方では MMI が必要な症例もあり、その選択については多少混乱している。適切に選択するためには、両者の特徴を熟知しておく必要がある。これらの抗甲状腺剤は投与開始から効果発現までに時間を要し、MMI で2カ月、PTU で6カ月であると言われている。妊娠中に甲状腺機能を速やかに正常化させるためには、MMI の方が望ましい場合が少なくない。母体に対する副作用の点では両者とも類似しているが、重症なものについては PTU の方がやや多い。副作用の一つである無顆粒球症は39～40度の発熱、咽頭痛などが主要症状であり、内服開始後2～12週に集中して発症する。500例に1例の頻度で発症し、発症は急激で予知は困難であるが、内服開始後1～2カ月は2週間おきに白血球数を測定しておくことが望ましい。また、内服開始前に患者に説明しておくことが重要であり、高熱を認めた場合はただちに内服を中止させる。MMI から PTU に変更するときにもこれらの副作用発現には注意が必要である。胎盤通過性に関しては MMI の方が良好であるが、実質的な差はないといわれている。催奇形性に関しては証明されたものはないが、MMI 投与により新生児の頭皮欠損が認められたという報告がある。乳汁中への移行は MMI は PTU に比べ10倍多いといわれているが、MMI の投与量が20mg/日以内の場合には授乳しても児の甲状腺機能に影響を与えないという報告もある。現時点での両薬の使い分けは、甲状腺機能を早急に安定させる必要がある場合には MMI を用い、既に安定している場合には PTU に変更する。授乳に際しては、少量であれば MMI 投与中でも可であり、投与量が多い場合には、MMI を就寝前の1回内服とし、夜間は人工乳を用いれば日中は授乳してよい。

《参考文献》

- 1) Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima K, Wataya K. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 738—741
- 2) Matsuura N, Konishi J. Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis — A nationwide study of twenty-three cases. 1990 ; 37 : 369—379
- 3) Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994 ; 331 : 1072—1078
- 4) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development to the child. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 550—555
- 5) 丸地信弘. 甲状腺の疫学. 内科 Mook 1978 ; 2 : 86—91
- 6) 野口匡子, 安部好文, 堺 秀人. 甲状腺疾患の種類とその病態. 臨床と薬物治療 1997 ; 16 : 282—285