

クリニカルレクチャーシリーズ

2) 生殖機能と甲状腺ホルモン

神戸大学医学部
保健学科教授
松尾 博哉

座長：関西医科大学教授
神崎 秀陽

はじめに

甲状腺機能低下婦人では高率に卵巣機能障害を伴うのみならず，妊娠が成立しても高い流産率を示す．また，妊娠時には甲状腺機能は胎盤による修飾を受けるが，分娩後その環境は大きく変化する．

まず，甲状腺ホルモンの卵巣直接作用と排卵障害への関わりを示す．次いで，甲状腺ホルモンの胎盤直接作用と切迫流産の予後への関わりを述べる．最後に，産褥母体甲状腺機能不全とマタニティブルーや出産後甲状腺機能異常症との関連につき解説する．

甲状腺ホルモンの代謝動態と甲状腺機能検査

甲状腺ホルモンには thyroxine (T_4)，triiodothyronine (T_3)，reverse T_3 (rT_3) がある．主に T_4 として分泌された甲状腺ホルモンは，末梢でその30%が外環脱ヨード化酵素により T_3 に，40%が内環脱ヨード化酵素により生物活性をもたない rT_3 に転換される．血中 T_3 の80%は末梢で T_4 から産生される．甲状腺ホルモンの大部分は thyroxine binding globulin (TBG) といった甲状腺結合蛋白に結合しているので，流血中に存在する free T_4 (fT_4) は総 T_4 の0.03~0.04%，free T_3 (fT_3) は総 T_3 の0.3~0.5%にすぎない． T_3 は T_4 に比較して甲状腺ホルモンレセプターに対し約10倍の親和性を持つ．

甲状腺機能のスクリーニング検査としては fT_3 ， fT_4 の測定が最も一般的である．甲状腺機能そのものは血中 fT_4 値により反映され，甲状腺機能亢進症の重症度の指標としては生物活性が高い血中 fT_3 値の測定が適している．血中 total T_4 値の測定は甲状腺ホルモンの産生量を知る目的で意味をもつ．血中 TSH 値の測定や TRH 負荷テストは，甲状腺機能異常の障害部位の診断を目的に行われる．

卵巣機能と甲状腺ホルモン

生理的濃度の甲状腺ホルモンは，FSH 存在下で培養顆粒膜細胞を分化型細胞に特徴的な類円形細胞へと変化させ，LH/hCG 結合能ならびに内分泌機能を高める¹⁾．顆粒膜細胞では生理的至適濃度の甲状腺ホルモンと FSH の協調作用が重要である．

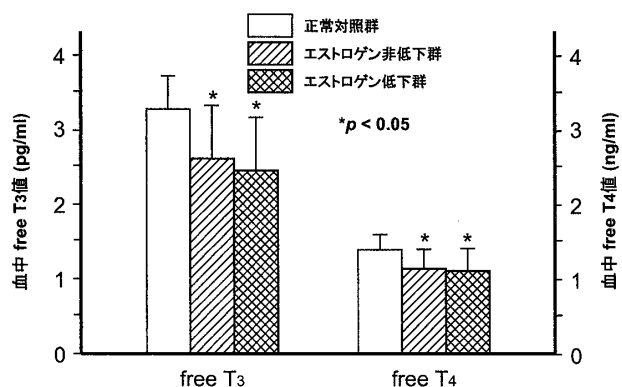
甲状腺機能異常発症前後における月経異常を調べると，約50%に周期や量の異常が観

Reproduction and Thyroid Hormone

Hiroya MATSUO

Faculty of Health Sciences, Kobe University School of Medicine, Kobe

Key words : Thyroid hormone · Thyroid function · Ovary · Placenta · Post partum



(図1) 体重減少性無月経患者における血中fT₃値とfT₄値

察される。各種無月経の中でも体重減少性無月経患者は、しばしば甲状腺機能低下を合併する。図1は体重減少性無月経患者におけるfT₃値、fT₄値を示す。正常女性群に比してfT₃値、fT₄値は有意に低く、fT₃値がより低いことから、体重減少性無月経患者では甲状腺機能そのものの低下とともに、末梢におけるT₄からT₃への転換が障害されている可能性が示唆される。一方、体重減少性無月経患者での血中T₃値とクロミフェンによる排卵誘発率との関係をみたところ、血中T₄値80ng/dl

以下では排卵誘発成功率は0%であったが、血中T₃値121ng/dl以上ではクロミフェンによる排卵誘発成功率は80%以上を示した。また、甲状腺ホルモン療法時の体重減少性無月経患者におけるLHRH負荷テストに対する反応性をみたところ、治療によりLH基礎値の上昇と共に、LHRHに対する反応に改善がみられた。

体重減少性無月経患者の排卵誘発に際して甲状腺機能低下が認められる場合には、まず甲状腺ホルモン補充療法によって血中甲状腺ホルモンレベルを正常化することが重要である。

胎盤機能と甲状腺ホルモン

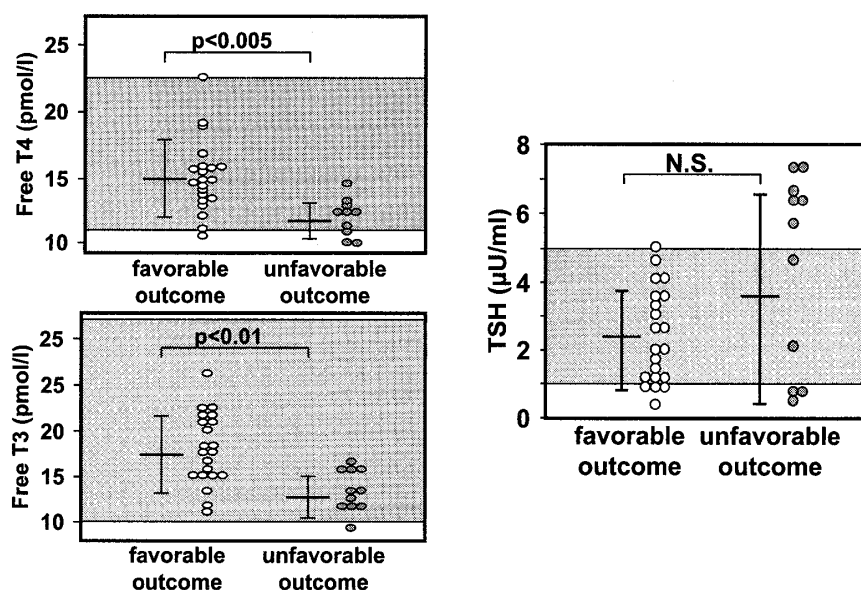
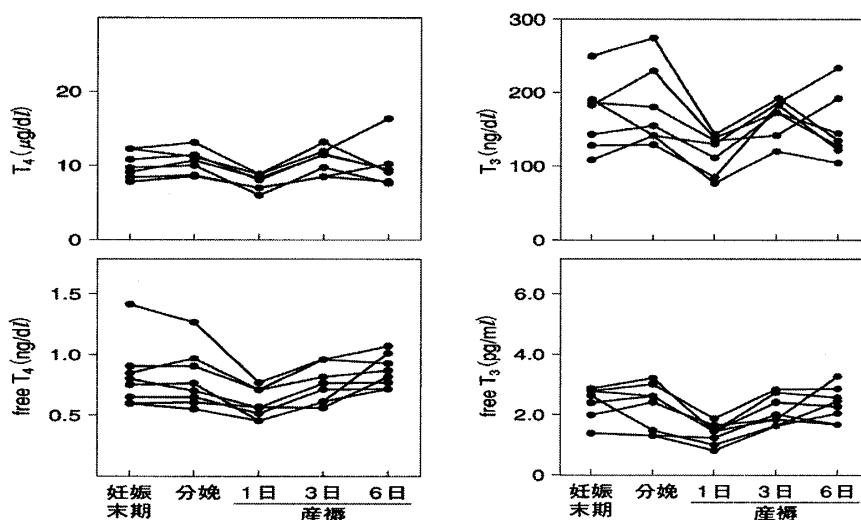
生理的濃度の甲状腺ホルモンは妊娠初期培養絨毛性トロホブラストの内分泌機能を促進するとともに、培養絨毛外トロホブラスト(EVT)のアポトーシス発現を抑制し、浸潤促進に関連する細胞接着関連分子発現を増強することから、妊娠初期の維持に重要な役割を果たす²⁾³⁾。

妊娠初期に切迫流産徴候を示した患者の血中甲状腺ホルモンレベルと切迫流産の予後との関連を検討すると、自然流産の転帰をとった予後不良群の血中fT₃値、fT₄値は、妊娠を維持した予後良好群に比して有意に低いことを認めた。しかも、予後不良群での血中TSH値は異常高値が異常低値を示すことが多く、前者は原発性の、後者は続発性の甲状腺機能低下に由来すると推察される(図2)。

甲状腺機能低下合併妊婦で高頻度に見られる流産は、妊娠初期絨毛での甲状腺ホルモンレベルの異常によって、その胎盤直接作用が十分に発揮されないことに起因すると考えられ、甲状腺ホルモン補充療法の有用性の根拠を示している。

妊娠・産褥と甲状腺機能

妊娠初期にはhCG上昇の影響を受けて一過性にfT₄、fT₃値は軽度の高まりを示すが、TBG増加により妊娠中期以降は減少傾向を示す。分娩後、産褥1日でfT₄、fT₃値は共に大きく低下し、その後上昇して産褥6日目にはほぼ非妊時正常下限域に達する(図3)。TRH負荷に対するTSH分泌反応は妊娠末期では正常反応型を示すが、産褥1日、3日目では低下している。つまり、産褥早期の母体ではfT₄、fT₃値ともに低下し、hypometabolicな状態といえる。結果として、この時期は外界刺激に対する生体反応は弱く、代謝状態は

(図2) 血中 fT_3 , fT_4 ならびに TSH 値と切迫流産の予後

(図3) 正常分娩を経た早期褥婦の甲状腺機能

不安定である。Amino et al.⁴⁾は、出産後婦人の20~25人に1人の頻度(4~5%)で何らかの甲状腺機能異常がみられたことを報告し、同時に出産後甲状腺機能異常症がみられる場合にはマタニティブルーの状態を呈しやすいことも指摘している。Ijyuin et al.⁵⁾は、産後の甲状腺ホルモンレベルとマタニティブルーの発症を検討し、マタニティブルー群の fT_3 値は対照群に比較して有意に低く、TSH, rT_3 値は有意に高いことを報告している。臨床的にはマタニティブルーが遷延する場合や産後うつ病では甲状腺機能低下の存在を疑うことが大切である。

おわりに

月経異常-不妊の実地臨床では、甲状腺機能検査を実施するとともに、一定レベル以上

の血中甲状腺ホルモン値を維持することが大切である。また、甲状腺ホルモンは妊娠初期の維持に重要な役割を果たすことから、甲状腺機能低下が認められた場合には速やかに補充療法を行うことが肝要である。分娩後には一時的に甲状腺機能不全の状態を呈し、出産後甲状腺機能異常症やマタニティブルー発症につながることもある。マタニティブルーが遷延する場合や産後うつ病では甲状腺機能を評価することは重要である。

《参考文献》

1. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. The role of thyroid hormone as a biological amplifier of the actions of follicle stimulating hormone in the functional differentiation of cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1987 ; 121 : 1233—1241
2. Fernandez J, Matsuo H, Murakoshi H, Tsang BK, Maruo T. 3,5,3-Triiodothyronine down-regulates Fas/Fas ligand expression and suppresses caspase-3 and polymerase cleavage and apoptosis in early placental extravillous trophoblasts in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 4069—4077
3. Oki N, Matsuo H, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases (MMPs) in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5213—5221
4. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Miyai K. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 849—852
5. Ijyuin T, Douchi T, Nagata Y. The relationship between maternity blues and thyroid dysfunction. *J Obstet Gynaecol Res* 1998 ; 24 : 49—55