

CQ18 妊娠中の甲状腺機能検査は？*Answer*

1. 甲状腺機能異常を疑う症状や既往歴を有する妊婦に対しては、甲状腺機能検査 (TSH, FT3, FT4 等) を行う. (B)
2. 甲状腺機能検査で異常が認められた場合には、必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に相談し、甲状腺機能正常化を図る. (A)

▷ 解 説

1. 妊娠・産褥期の甲状腺機能異常の診断

甲状腺機能異常は母児健康に大きな影響を与えるため、適切な甲状腺機能を保つことは非常に重要と考えられている。甲状腺機能異常を疑う症状としては、甲状腺機能亢進症（主としてバセドウ病）であれば頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加、神経過敏、息切れ、易疲労感などが、甲状腺機能低下症であれば無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、記憶力低下、便秘、嚔声などが挙げられる¹⁾。これらの症状のいくつかは妊婦でもごく一般的に認められるものであるが、症状の程度が著しい場合や他の原因で説明がつかない場合は、甲状腺機能異常を疑って検査をする必要がある。甲状腺の腫大も診断の手がかりとなる。びまん性な腫大はバセドウ病や橋本病（慢性甲状腺炎）に特徴的な所見である。ただし局所的・部分的な腫大（結節性甲状腺腫）が認められる場合には、妊娠中の単発性甲状腺結節のうち悪性は40%にも及ぶとの報告もある²⁾³⁾ので悪性腫瘍も念頭に置いた専門医による診断が必要と考えられる。

甲状腺機能異常を診断するためにまず行うべき検査としては血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 測定が推奨されている⁴⁾⁵⁾。また甲状腺ホルモンの多寡については、妊娠中は甲状腺ホルモンと結合するサイロキシン結合蛋白が増加するため、妊娠により影響を受けない血中遊離サイロキシン (Free T4 ; FT4) および遊離トリヨードサイロニン (Free T3 ; FT3) の測定により評価するのが一般的である。TSH 低値で FT3, FT4 が高値なら (原発性) 甲状腺機能亢進症を、逆に TSH 高値で FT3, FT4 が低値なら (原発性) 甲状腺機能低下症と考えられる。

母体潜在性甲状腺機能低下症 (TSH 高値かつ FT4 正常) が児の知能低下と関連するとの報告⁶⁾以来、全妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングをすべきか否かについて議論されている⁷⁾。妊娠 12 週未満の胎児脳発育には母体からの FT4 が欠かせないと考えられているからである⁷⁾。米国関連学会のコンセンサスグループは、十分なエビデンスがないため全妊婦を対象とした検査の施行を推奨することも否定することもできない、との結論を出している⁸⁾。ACOG のガイドラインでは症状や既往歴を有する妊婦に限って甲状腺機能スクリーニングを行うことを勧めている⁵⁾。2007 年 8 月に発表された北米内分泌学会のガイドラインでも同様の見解である⁹⁾。そこで、本ガイドラインでも妊婦全例を対象としたスクリーニング検査は必要ないとの立場をとることとした。妊娠悪阻の患者では、ヒト絨毛性ゴナドトロピンの TSH 受容体刺激作用に由来する一過性で軽度の甲状腺機能亢進所見を呈することがあるが、治療を必要としないことが多い。ACOG のガイドラインでも、明らかな甲状腺機能亢進症状を示さない限り妊娠悪阻の患者に対してルチーンで甲状腺機能検査を行うことは勧められない、としている⁵⁾。同ガイドラインでは、妊婦の甲状腺機能亢進症や機能低下症の管理を行う際は、定期的な甲状腺機能検査は必須であるとも述べている⁵⁾。

各甲状腺疾患の診断には日本甲状腺学会の診断ガイドラインが有用である¹⁾。また甲状腺機能異常の診断が困難である場合や症状が重篤な場合、甲状腺手術後の機能異常、甲状腺機能異常と診断して薬剤治療を開始したが症状の軽快や検査値の正常化が得られない場合、薬剤の副作用が出現した場合などは、積極的に甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に紹介あるいは相談して診療にあたることが重要であると考えられる。産婦人科医が日常遭遇する機会の多いバセドウ病に関して、日本甲状腺学会のガイドラインでは、「妊婦、授乳婦、および妊娠希望のバセドウ病患者の治療は、多数の因子を考慮して対処しなければならない。したがって、これに精通した甲状腺専門医（甲状腺に関し豊富な専門的知識と経験のある医師）に紹介または相談することが勧められる」と述べている¹⁰⁾。

2. 甲状腺機能亢進症の管理

未治療の甲状腺機能亢進症では、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全などの発症リスクが高まるとされ¹¹⁾、甲状腺機能のコントロールが不可欠と考えられる。妊婦の治療においては、抗甲状腺薬の使用が主体である。放射線ヨードは胎児へ移行し胎児甲状腺に影響を与えるため禁忌とされている¹²⁾。手術療法（甲状腺切除など）は、抗甲状腺薬が無効か、重篤な副作用（無顆粒球血症や薬剤アレルギーなど）のため抗甲状腺薬が継続使用できない症例などに限定されて用いられることが多い。またβブロッカー（プロプラノロールなど）は、抗甲状腺薬が甲状腺ホルモンレベルを低下させるまで、頻脈などの症状を緩和する目的で用いられることが多い。

抗甲状腺薬としてはチアマゾール（別名 methimazole；MMI）とプロピルチオウラシル（PTU）があるが、妊娠中にどちらを用いるべきかについて議論がなされている。2002年のACOGのガイドラインでは、両剤のいずれも妊婦の甲状腺機能亢進症の治療に使用可能との立場をとっている⁵⁾。また妊娠中のMMI治療例とPTU治療例の新生児奇形の頻度に関しては3%程度で同等であったとする後方視的研究がある¹³⁾。しかし日本甲状腺学会のガイドラインでは、妊娠中のMMI使用で新生児に頭皮皮膚欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症等のまれな奇形があらわれたとの報告があるなどの理由で、妊娠を計画している患者や妊娠中の患者には、MMIよりPTUを第一選択とするほうが安全であろうと述べている¹⁰⁾。北米内分泌学会のガイドラインでも、特に器官形成期は可能ならPTUを第一選択として用いることを推奨しているが、一方で、PTUが入手できない場合、何らかの理由で内服困難な場合、PTUに副作用を示す場合にはMMIを処方してよい、と述べている⁹⁾。

母体への抗甲状腺薬の投与はしばしば胎児や新生児の甲状腺機能を抑制し、まれに児の甲状腺腫を生じることがあるが、ふつう一過性で治療を要することは少ない⁵⁾。しかし胎児への影響を最小限度に留めるため、妊娠中の甲状腺機能亢進症の治療目標は、最小限の抗甲状腺薬の投与量で甲状腺機能を正常上限～軽度亢進程度に維持することが勧められている⁵⁾¹⁰⁾¹⁴⁾。バセドウ病は妊娠後期に軽快して出産後に増悪することが多い¹⁵⁾。したがって抗甲状腺薬の投与量の調節のためには頻回の甲状腺機能評価が必要となる。日本甲状腺学会のガイドラインでは、MMI、PTUの両剤の妊婦への投与に関して、「妊婦への投与は妊娠前半は通常成人と同様に行い、妊娠後半はFT4が通常の基準値上限付近となるよう2～4週間ごとに検査し、投与量を増減する」と述べており¹⁰⁾、本邦の薬剤添付文書の記載とは異なるので注意を要する。例えばPTUの添付文書（2007年10月改訂）には、「正常妊娠時の甲状腺機能検査値を低下しないよう、2週間ごとに検査し、必要最低限量を投与する」とある。

また一方で、バセドウ病による甲状腺機能亢進症では、母体の機能亢進状態とは無関係に、甲状腺刺激活性を有する抗TSH受容体抗体が胎盤を通過して胎児に移行し、1～5%の新生児（や胎児）に甲状腺機能亢進症が認められる¹⁷⁾。一般的にこの抗体が母体で高値であるほど新生児・胎児甲状腺機能亢進症の可能性が高くなることが知られているので、妊娠後期の抗TSH受容体抗体（TRAb、TBII）または刺激抗体（TSAb）の測定は、新生児・胎児甲状腺機能亢進症の発症予測にある程度有用と考えられる。

したがって新生児担当医に対しては、母体のバセドウ病治療の内容と甲状腺機能の状態と共に、これらの抗体価に関しても情報提供を行うことが重要である。胎児の甲状腺機能亢進は頻脈、甲状腺腫、発育遅延をきたし得る。そこでバセドウ病妊婦の管理においては、定期的に胎児心拍数の評価や胎児発育計測を行うべきだと考えられている⁹⁾。但し、ACOGのガイドラインでは正常胎児心拍数で胎児発育が順調であれば胎児甲状腺腫のルチンスクリーニング検査は必要ないと述べている⁹⁾。

MMI や PTU を服用中の産婦の授乳については、本邦の薬剤添付文書には、PTU では母乳中への移行は血清の 1/10 と考えられるとされ大量投与でない限り授乳を避けるべきとの記載はないが、MMI の母乳中への移行は血清とほぼ同等と考えられるので授乳を避けさせることが望ましい、と記載されている。しかし日本甲状腺学会のガイドラインでは、300mg/日以下の PTU、10mg/日以下の MMI であれば、授乳を行っても乳児の甲状腺機能に影響はなくすべて母乳で哺育しても安全であるとの見解を述べている¹⁰⁾。

抗甲状腺薬の稀（発生頻度は 0.1~0.4%）ではあるが重篤な副作用に無顆粒球血症がある⁹⁾。発症すれば通常発熱と咽頭痛をきたすので、抗甲状腺薬を処方中の患者でこのような症状があれば、末梢白血球分画を検査し、無顆粒球血症が認められれば投薬は中止する。

3. 甲状腺機能低下症の管理

甲状腺機能低下症は無排卵の原因となり、初期流産率を上昇させると考えられるため、有症状の甲状腺機能低下症が妊娠中期以降継続している妊娠に合併していることは少ない。しかし妊娠に合併すると、妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離、早産、低出生体重、児の精神発達遅延、分娩後出血などのリスクが増加する¹⁷⁾。また妊娠に伴い甲状腺ホルモンの需要は増加するが、正常妊婦と異なり甲状腺機能低下症の患者では甲状腺ホルモン分泌が増加しない。したがって、一般的に妊娠中は非妊娠時に比べより多くの甲状腺ホルモンを補充する必要がある。治療の目標は血中 TSH レベルの正常化である。T4 補充により TSH レベルが変化するのに約 4 週間かかるとされるので、4 週ごとに TSH レベルを測定し T4 の投与量を調節することが勧められている⁹⁾。米国臨床内分泌学者協会 (AAACE) では、投与量と症状が安定している妊婦でも TSH レベルの測定を妊娠初期・中期・後期の各三半期で行うようにとの指針を出している¹⁸⁾。

文 献

- 1) 日本甲状腺学会：甲状腺疾患診断ガイドライン作成ワーキンググループ。甲状腺疾患診断ガイドライン（第 7 次案）。<http://thyroid.umin.ac.jp/flame.html> (Guideline)
- 2) McClellan DR, Francis GL: Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 27-48 (III)
- 3) Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559 (III)
- 4) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al.: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575 (Guideline)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387-396 (Guideline)
- 6) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555 (II)