

D. 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetrics Disease

8. 合併症妊娠の管理と治療

Management and Treatment of Pregnancy with Medical and Surgical Complications

6) 甲状腺疾患合併妊娠

はじめに

内分泌臓器として下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、膵臓などがあるが、中でも甲状腺疾患合併妊娠の頻度は高い。本項では甲状腺疾患合併妊娠につき解説する。

(1) 甲状腺疾患合併妊娠の原因ならびに臨床症状(表 D-8-6)-1)

妊娠に伴う甲状腺疾患として比較的多くみられるのは甲状腺機能亢進症や機能低下症である。まれに hCG の甲状腺刺激作用により一過性の甲状腺機能亢進症状を呈する場合(妊娠一過性高サイロキシン血症)もあるため、妊娠による生理的変化との鑑別が必要となる。また妊娠初期に甲状腺機能異常が出現した場合には高率に流産・早産の原因となり得るため、早急に甲状腺機能検査を行う必要がある。これら異常を認めた際は、内科の内分泌専門医と産婦人科専門医が協力して妊婦管理することが望ましい。

(2) 妊娠時における甲状腺機能検査(表 D-8-6)-2)

甲状腺機能のスクリーニングとしてまず TSH を測定する。また甲状腺ホルモンの多寡については、妊婦中は thyroxine binding globulin(TBG)の増加に伴い総トリヨードサイロニン(T_3)、総サイロキシン(T_4)は高値となるため、妊娠により影響を受けない遊離トリヨードサイロニン(Free T_3)、遊離サイロキシン(Free T_4)を測定する。検査所見により鑑別すべき疾患を表 D-8-6)-2)に示す。

①バセドウ病合併妊娠(図 D-8-6)-1)

妊娠時に甲状腺機能亢進症を合併する頻度は0.2~0.3%と比較的高く、その多くはバセドウ病である。胎児に与える影響をみるため、抗 TSH 受容体抗体(TRAb)の測定が必要である。TRAb には甲状腺刺激抗体(TSAb)と甲状腺刺激阻害抗体(TSBA)があるが、これらの抗体が IgG であると胎盤を通過して母体と同様の症状が胎児・新生児に現れる。

②甲状腺機能低下症合併妊娠

頻度は0.11~0.16%であり、原因として自己免疫疾患である橋本病が多く、次いで甲状腺垂全摘後の機能低下症がある。橋本病は自己免疫疾患であり、バセドウ病と同様、妊娠中に寛解し出産後増悪することが多い。

妊娠12週から胎児甲状腺が働き始めるため、それ以前の胎児甲状腺機能は母体からの移行してくるホルモンに依存している。そのため母体に顕性ならびに潜在性甲状腺機能低下症があると、胎児の神経発達が障害される。未治療で顕性の甲状腺機能低下症では流産率が高く、妊娠高血圧症候群や IUGR の合併も多い。甲状腺機能が治療により正常化していても、甲状腺自己抗体が陽性的の場合、流産率が約2倍となるとの報告もある。甲状腺機能低下症と奇形発生率については明らかな関係は報告されていない。

(表 D-8-6)-1) 甲状腺疾患合併妊娠の原因・臨床症状

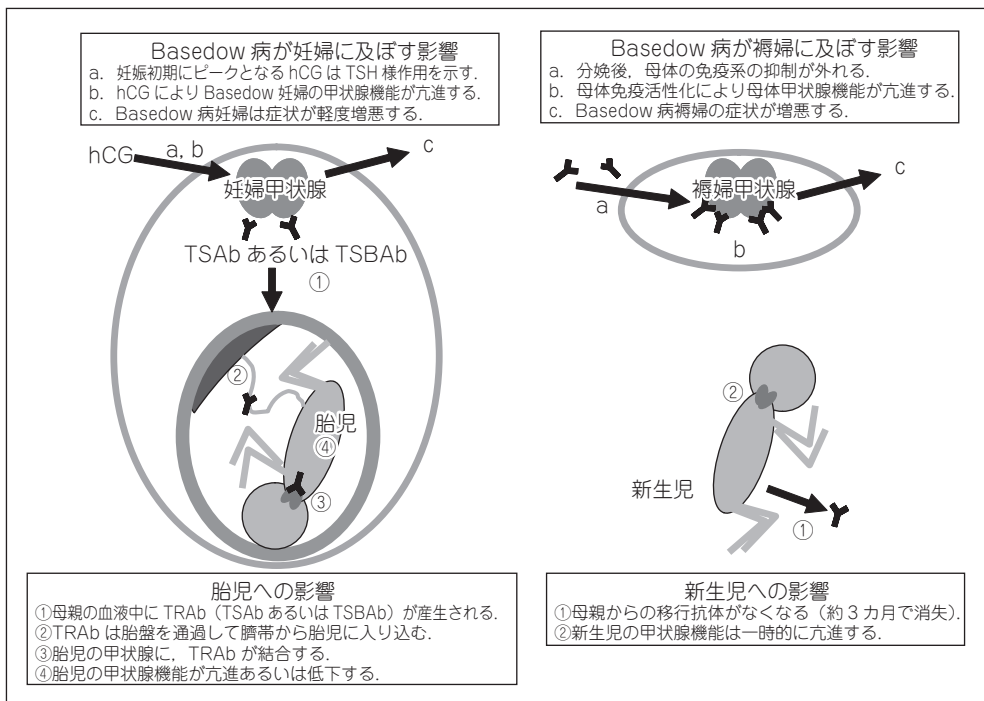
	妊娠(一過性)甲状腺中毒症 gestational (transient) thyrotoxicosis	甲状腺機能亢進症 (バセドウ病) hyperthyroidism	甲状腺クリーゼ thyroid storm	甲状腺機能低下症 hypothyroidism	産褥性甲状腺炎 postpartum thyroiditis
原因	絨毛性疾患による大量のhCG分泌	バセドウ病 (Graves' disease) 機能性腺腫(中毒性結節性甲状腺腫) 甲状腺炎 甲状腺ホルモン過剰摂取	T ₄ による甲状腺持続刺激	《原発性》慢性自己免疫性甲状腺炎(橋本病) 慢性ヨード摂取不足 放射性ヨード治療 甲状腺摘出手術既往 《続発性》Sheehan 症候群 リンパ球性下垂体炎 下垂体摘出手術既往	甲状腺自己抗体
妊婦の臨床症状	動悸 多汗 体重減少 妊娠悪阻 ※第1三半期以降にhCGが低下してくるため妊娠中・後期に軽快してくる ※甲状腺腫大なし	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 情緒不安定 暑がり 皮膚湿潤 眼球突出 甲状腺腫大	発熱 頻脈 手指振戦 嘔気 嘔吐 下痢 脱水 せん妄 昏睡 自律神経失調 神経過敏 うつ血性心不全	無気力 動作緩慢 記憶力低下 発汗減少 皮膚乾燥 嘔声 浮腫 便秘 体重増加 眼瞼浮腫 甲状腺腫*1 膝蓋腱反射低下 寒がり	①産褥1～4月に発症 急激に発症 全身倦怠感 動悸 うつ症状 注意力不足 記憶力低下 無痛性甲状腺腫 ②産褥4～8月に発症 甲状腺腫大 諸症状あり
妊婦への影響	なし	流産 ↑ うつ血性心不全 ↑ 甲状腺クリーゼ ↑ 早産 ↑ 妊娠高血圧腎症 ↑	生命の危機 心筋症を合併していることがある	妊娠高血圧症候群 ↑ 胎盤早期剥離 ↑ 早産 ↑ 死産 ↑ 心機能低下 ↑ 分娩後出血 ↑	
長期予後への影響		骨粗鬆症 ↑ 心血管疾患 ↑ 顕性甲状腺中毒症への移行 ↑			
胎児への影響	なし	胎児発育不全 ↑ 周産期罹患率 ↑ 周産期死亡率 ↑		胎児発育不全 ↑	
新生児の影響	なし			一過性甲状腺機能低下症(橋本病)、 孤発性低サイロキシン血症において 神経発達障害の報告あり	

*1 ヨード摂取不足、橋本病のときにみられる

(表 D-8-6)-2) 正常妊娠・甲状腺疾患合併妊娠における甲状腺機能検査所見

検査項目	正常妊娠	妊娠性一過性 甲状腺中毒症	甲状腺 機能亢進症	甲状腺 機能低下症	産褥性 甲状腺炎
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	→	最初↓, T ₄ の低下に遅れて正常化	↓	↑	↓
遊離 T ₄ (free T ₄)	→	最初↑, やがて正常化	顕性では↑, 潜在性では→	顕性では↓, 潜在性では→	
遊離 T ₃ (free T ₃)	→		顕性では↑, 潜在性では→	顕性では↓, 潜在性では→	
母体 抗 TSH 受容体抗体 (TRAb)	-	-	+		
その他の検査所見	TBG ↑, 総 T ₄ ↑, 総 T ₃ ↑, T ₃ RU *1 ↓	hCG ↑↑ (≧10万 U/L)	TBG →, 総 T ₄ ↑, 総 T ₃ ↑, T ₃ RU *1 ↑	抗マイクロソーム抗体 (+) のことあり	抗マイクロソーム抗体 (+) のことあり
例外的にまれな疾患			T ₃ 甲状腺中毒症: T ₃ ↑↑, T ₄ →		

*1 T₃ resin uptake



(図 D-8-6)-1) Basedow 病が妊娠・分娩・胎児・新生児に及ぼす影響

(表 D-8-6)-3 甲状腺疾患合併妊娠の管理治療法

	妊娠性(一過性)甲状腺中毒症	甲状腺機能亢進症	甲状腺クリーゼ	甲状腺機能低下症	産褥甲状腺炎
治療	特になし	チオアミド剤 【作用】末梢でのT ₄ からT ₃ への変換を抑制する。①プロピルチオウラシル(PTU) ※胎盤通過性はメチマゾールより少ない。②チアマゾール(methimazole: MMI) 放射性ヨード【理由】胎児甲状腺に影響あり。	輸液 全身冷却 気道確保①ヨウ化カリウム②β-ブロッカー【プロプラノロール】③プロピルチオウラシル(PTU)④アセトアミノフェン⑤ステロイド	【顕性】T ₄ 補充療法(シボロキシリン・ナトリウム:チラーゼンS®) 初回2μg/kg/日ただし、TSHが<10mU/Lのときは、0.1mg/日でよい。妊娠前の30%増量が必要となる。	サイロキシン補充療法(最低6カ月~12カ月)
妊婦への禁忌薬剤		放射性ヨード【理由】胎児甲状腺に影響あり。	放射性ヨード【理由】胎児甲状腺に影響あり。		
治療薬に影響を与える薬剤				《吸収阻害》コレチラミン、硫酸第一鉄、水酸化アルミニウム(制酸剤) 《代謝阻害》フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピリン	
治療開始後の検査間隔		2~4週間毎		2~4週間毎	
治療目標値		最小限の抗甲状腺剤の投与量で、甲状腺機能を正常上限~軽度亢進程度(妊娠後半では遊離T ₄ が正常上限となるよう)に維持する。		TSH値を正常化させる: 0.5-2.5mU/L	
治療時の注意事項		チオアミド剤使用時の副作用: 稀に胎児奇形(頭皮皮膚欠損・臍帯ヘルニア・腸腸管遺残など)チオアミド剤使用時の副作用: 一過性白血球減少・無顆粒球症(0.1-0.4%; 突然発症(発熱・咽頭痛)するため予知が困難)		下垂体からのTSH分泌が再平衡となるには6週間かかるため、4週間で動く遊離T ₄ の方が治療の反応をみるのに有効。	
産褥時の注意事項		産褥1カ月は再発・増悪が多い。MMIよりPTUのほうが授乳婦にとってより安全。		妊娠前の量に減量。6週間毎にTSHを測定。	産褥12週までに機能正常となる。
胎児・新生児への影響		抗甲状腺剤により、しばしば胎児や新生児の甲状腺機能が抑制され、まれに児の甲状腺腫が生じることがある(一過性で治療を要することは少ない)。		母乳移行あり。甲状腺機能には影響がないため、授乳可。	

(3) 甲状腺疾患合併妊娠の管理治療(表 D-8-6)-3)

①甲状腺機能亢進症

パセドウ病合併妊婦に対して、プロピルチオウラシル(PTU)あるいはメチマゾール(MMI)が用いられる。PTUの方が血漿蛋白と結合しやすいため胎盤通過性が低い。PTU, MMI いずれの薬剤も催奇形性についてはほぼ否定されている。PTUはMMIに比べて母乳移行が少ないことより、妊娠末期から産褥期にはPTUへ切り替える方が望ましい。

②甲状腺クリーゼ

分娩を契機に高度の甲状腺中毒症に陥ることがある。体温の異常上昇、循環虚脱、高度の脱水がみられ、生命の危機にさらされる。臨床症状を認めたら、早急に心循環系モニターを行い、甲状腺専門医と産婦人科専門医が協力し、体温コントロール(アセトアミノフェン等)、抗甲状腺剤およびヨード剤投与、βブロッカー投与(プロプラノロール持続点滴静注)、ステロイド投与(デキサメサゾンまたはハイドロコルチゾン)、鎮静などを行い、心循環系と代謝系の安定化に努める必要がある。

③甲状腺機能低下症

妊娠前より甲状腺機能低下症であった場合は、妊娠判明後に甲状腺ホルモン剤[レボチロシン・ナトリウム(チラージンS®)]の増量が必要となり、TSH値を指標に投与量を決定する。奇形性についての報告はない。しかし前述の如く、低甲状腺ホルモン状態は新生児神経発達障害を引き起こすため、専門医による治療が望ましい。

《参考文献》

1. Casey BM, Levono KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1283—1292
2. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 117—136
3. Polk DH, Fisher DA. Fetal and neonatal thyroid physiology. In: *Fetal and neonatal physiology*. Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders, 2004; 1926—1933
4. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン・産科編 2008(案), *Clinical Question* 18, 2007年8月10日版

7) 自己免疫疾患・膠原病合併妊娠

全身性エリテマトーデス(SLE)、抗リン脂質抗体症候群(APS)、慢性関節リウマチ(RA)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は比較的若年の女性に好発するため、これらを合併した妊娠の頻度は少なくない。これらの自己免疫疾患合併した妊娠では、IgG型の自己抗体が胎児に移行し、児に母体と同様の臨床症状をきたすこともあるため、母児ともに厳重な管理が必要となる。本項では、SLE、APS、RA、ITP合併妊娠につき解説する。

SLE 合併妊娠

SLEは自己抗体・免疫複合体により細胞障害、組織障害が全身に及ぶ疾患である。生殖可能年齢層の女性が約9割を占めるため、産科診療上決して稀な疾患ではない。

診断は非妊時と同様にアメリカリウマチ協会の診断基準に従ってなされる。自己抗体としては、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体がSLEに特異的である。妊娠許可条件としてSLEが活動性でなく、できれば6カ月以上病状が安定していることが望ましい。SLE合併妊娠において、母体では妊娠高血圧症候群の発生頻度が高く、その時SLE症状が増悪(特に腎機能の低下)することがある。また胎児・新生児では流・死産、IUGR、新生児死亡率が抗リン脂質抗体陽性例では特に高い。管理上の注意点を表D-8-7)-1に示す。その他、SS-