

妊娠中の甲状腺機能のコントロールの妊娠転帰に与える影響について

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

特任講師 小林 佐紀子

(共同研究者)

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 専任講師 栗原 勲

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教 横田 健一

はじめに

以前より妊娠中の甲状腺機能低下症や抗甲状腺自己抗体(抗サイログロブリン抗体(TgAb)、抗甲状腺ペルオキシダーゼTPO抗体(TPOAb))と母胎および胎児の周産期合併症の関連が報告されている。2012年に米国内分泌学会より発表された甲状腺疾患合併妊娠の管理についてのガイドラインにおいては甲状腺機能低下症合併妊娠に関しては妊娠第1三半期甲状腺刺激ホルモン(TSH) $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満、妊娠第2・3三半期TSH $3.0\mu\text{IU}/1$ 未満、もしくは検査キットの妊娠中のTSHの基準範囲内にコントロールすることが推奨されている⁽¹⁾。しかしながらこれらの目標値の根拠は乏しく、更に日本人を対象としたデータがほとんど採用されていないこと、日本は世界でもまれなヨウ素過剰摂取地域であり、ヨウ素過剰摂取による甲状腺機能低下症が比較的多く認められることや欧米に比べてTgAb陽性患者が多いことなどから、これらのガイドラインを日本人にそのまま適用することについては議論がある。

我々は、日本人の甲状腺疾患合併妊婦に対する大規模の前向き臨床研究を行い、欧米ガイドラインの日本人への適用の可否を検討することとした。具体的には全甲状腺疾患合併妊娠症例のうち、バセドウ病で妊娠中に抗甲状腺薬およびヨウ化カリウムを内服した症例を除く全症例に対して妊娠20週までは4－6週毎に、それ以降も定期的に来院させ、妊娠第1三半期はTSH $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満、妊娠第2・3三半期はTSH $3.0\mu\text{IU}/1$ 未満を目標としてレボチロキシンナトリウム(LT₄)による補充療法を行い、それらの患者の妊娠転帰を検討した。

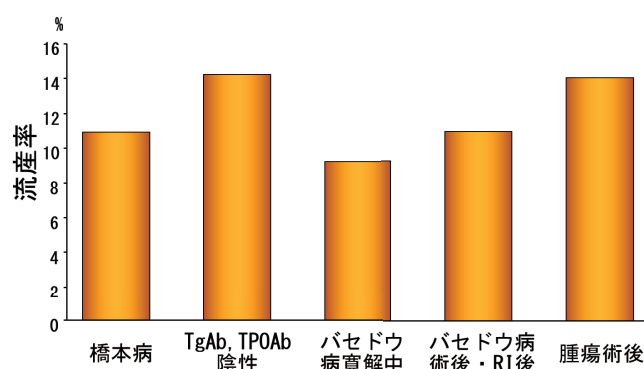
結 果

2013年4月から2015年5月に妊娠が判明した甲状腺疾患合併患者のうち、バセドウ病で妊娠中に抗甲状腺薬およびヨウ化カリウムを内服した症例を除いた症例は1,155例だった。妊娠転帰が判明した症例は952例(82.4%)であり、更に多胎、人工流産、凝固異常、自己免疫疾患を指摘された症例、妊娠中にTgAb, TPOAbを採血しなかった症例73例を除いた症例は879例だった。このうち妊娠14週未満で初回来院した症例が801例だった。

妊娠14週未満で初回来院した801例の特徴としては、年齢は中央値33.5歳(最小値19歳

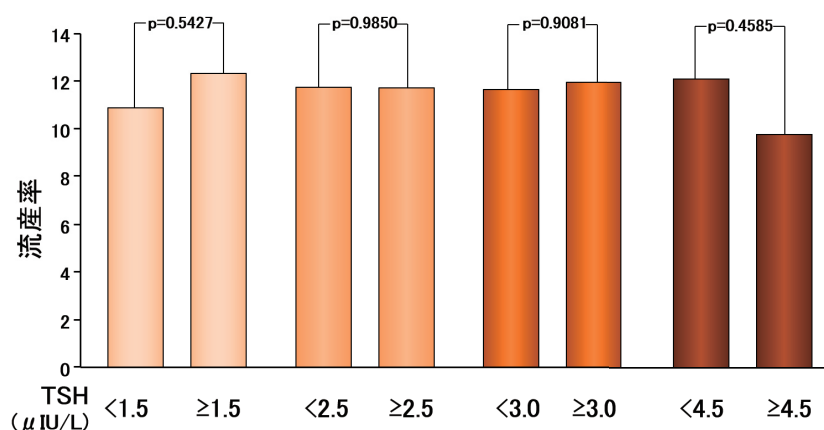
-最大値46歳)、初回来院週数は中央値6.3週(3週-13週)、出産週数は中央値39.1週(5-42.1週)だった。妊娠転帰は満期産664例(82.9%)、流産94例(11.9%)、早期産39例(4.9%)、遅期産2例(0.2%)、周産期死(0.2%)だった。妊娠時点でLT₄の内服をしていた症例は403例(50.3%)、妊娠中にLT₄の内服を開始した症例が150例(18.7%)、妊娠中LT₄を内服しなかつた症例は248例(31.0%)だった。疾患内訳は、慢性甲状腺炎386例(48.2%)、TgAb・TPOAb共に陰性の非バセドウ病患者155例(19.4%)、バセドウ病で妊娠中に抗甲状腺薬やヨウ化カリウムを内服しなかった患者108例(13.5%)、バセドウ病で術後もしくはアイソトープ治療後84例(10.5%)、甲状腺結節術後57例(7.1%)、バセドウ病で機能低下症例8例(1.0%)、甲状腺機能性結節(アイソトープ治療後)2例(0.2%)、甲状腺機能性結節(未治療)1例(0.1%)だった。疾患ごとの流産率には明らかな差を認めなかった(図1)。

図1: 疾患の種類と流産率



妊娠中の初回来院時にTSH<2.5μIU/1である群とTSH2.5μIU/1以上である群では流産率に有意差を認めなかった(11.8% vs 11.7%, p=0.9850)。TSH<1.5μIU/1である群とTSH1.5μIU/1以上である群(10.9% vs 12.3%, p=0.5427)、TSH<3.0μIU/1である群とTSH3.0μIU/1以上である群(11.7% vs 11.9%, p=0.9081)、TSH<4.5μIU/1である群とTSH4.5μIU/1以上である群(12.1% vs 9.8%, p=0.4585)においても同様に有意差を認めず、初回来院時のTSHの値と流産率には関連がないと思われた(図2)。

図2: 初回来院時のTSHと流産率

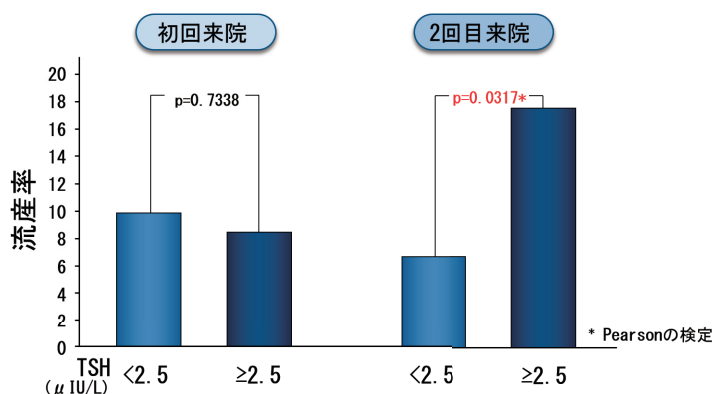


妊娠中のLT₄補充療法の影響を調べるため、妊娠10週未満に2回以上来院した191例についての検討を行った。191例の特徴は、年齢中央値34歳(21歳-42歳)、初回来院週数中央

値4.7週(3週-6.9週)、初回来院時TSH中央値 $3.21\mu\text{IU}/1$ ($0.01\mu\text{IU}/1$ - $18.64\mu\text{IU}/1$)、2回回来院週数中央値8.7週(5週-9.9週)、2回回来院時のTSH中央値 $1.27\mu\text{IU}/1$ ($0.01\mu\text{IU}/1$ - $7.98\mu\text{IU}/1$)だった。妊娠転帰は満期産166例(87.9%)、流産94例(11.9%)、早期産39例(4.9%)、遅期産2例(0.2%)、周産期死(0.2%)だった。

妊娠時点で LT_4 の内服をしていた症例は123例(64.4%)、妊娠中に LT_4 の内服を開始した症例が46例(24.1%)、妊娠中 LT_4 を内服しなかった症例は22例(11.5%)だった。初回来院時に $\text{TSH}<2.5\mu\text{IU}/1$ の群と $\text{TSH}\geq 2.5\mu\text{IU}/1$ 以上の群では流産率に差が無かったが(9.9% vs 8.4%, $p=0.7338$)、2回回来院時に $\text{TSH}<2.5\mu\text{IU}/1$ の群では $\text{TSH}\geq 2.5\mu\text{IU}/1$ 以上の群に比較して有意に流産率が低く(6.6% vs 17.5%, $p=0.0317^*$)、 LT_4 補充療法により $\text{TSH}<2.5\mu\text{IU}/1$ を達成することで流産率が改善したと考えられた(図3)。

図3: 初回来院時と2回回来院時のTSHによる流産率の違い



考 察

本研究では妊娠中の LT_4 補充療法の妊娠転帰への影響を検討した。甲状腺ホルモンが減少すると、脳下垂体からTSHが分泌され、甲状腺からの甲状腺ホルモン分泌を促す。このためTSH高値、甲状腺ホルモンである遊離サイロキシシン(FT_4)が低値となる。これを顕性甲状腺機能低下症という。TSHが高値にも関わらず FT_4 が正常の状態を潜在性甲状腺機能低下症といい、潜在的な甲状腺機能低下状態と考えられる。顕性甲状腺機能低下症では流産、早産、児の低体重や児の精神神経発達障害などとの明らかな関連が報告されており、妊娠中の顕性甲状腺機能低下症に対する LT_4 補充療法は、利点が明らかなため推奨されている⁽²⁾。潜在性甲状腺機能低下症と母子の周産期合併症との関連は顕性甲状腺機能低下症に比べて明らかではない。

妊娠すると妊娠6-8週までにthyroxin binding globulinが増加し、出産まで高値に留まることにより甲状腺ホルモンの必要量が増加する。正常妊婦では、胎盤から分泌されるヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)によって甲状腺から甲状腺ホルモンの分泌が促されるため、hCG高値となる妊娠10-12週に一致して FT_4 上昇、TSH低下が生じる。このため妊娠中は非妊娠時に比べてTSHの基準値が低値となる。2011年に発表されたアメリカ甲状腺学会の妊娠中及び産後の甲状腺管理に関するガイドラインでは、妊娠中のTSHの基準値を妊娠第1三半期 $0.1-2.5\mu\text{IU}/1$ 、第2三半期 $0.2-3.0\mu\text{IU}/1$ 、第3三半期 $0.3-3.0\mu\text{IU}/1$ としている。また、妊娠中の潜在性甲状腺機能低下症の定義を FT_4 正常かつ $\text{TSH}2.5-10\mu\text{IU}/1$ としている⁽²⁾。

一般的なキットにおける通常時のTSHの基準値は0.3-4.5 μ IU/l程度のため、このガイドラインの定義を適用すると、これまで甲状腺機能正常と考えられていた妊婦のうち、TSH2.5-4.5 μ IU/lの者に関しては潜在性甲状腺機能低下症に分類されることとなる。

潜在性甲状腺機能低下症と周産期合併症の関連については、流産を含む周産期死亡、妊娠糖尿病や妊娠高血圧については肯定的な報告が多く、早産や前置胎盤、児の周産期死亡、低体重、Apgar Score低値、精神神経発達に関しては一致しない⁽³⁾。前述のとおり潜在性甲状腺機能低下症と流産の関連については肯定的な報告が多く、一つのsystematic reviewでは潜在性甲状腺機能低下症患者の周産期死亡のリスクは甲状腺機能正常者と比較して2.01倍と報告している⁽⁴⁾。潜在性甲状腺機能低下症患者に対するLT₄補充療法の有効性に関しては、ランダム化比較試験(RCT)が非常に少ないこともあり結論は困難である。Negroらは2006年にTPOAb陽性妊婦では妊娠中に甲状腺機能低下症となりやすく、妊娠初期に甲状腺機能正常(TSH0.3-4.2 μ IU/l)のTPOAb陽性妊婦に対するLT₄補充療法を行った群では行わなかった群に比較して有意に流産率が低かったとの報告をした⁽⁵⁾。同筆者らは2010年に、妊娠初期にTSHが2.5 μ IU/l以上のTPOAb陽性の妊婦に対する治療介入が母子の周産期合併症を減少させることをRCTで示した⁽⁶⁾。他施設からも彼らの結果を支持する報告が出されていたこともあり、2011年に発表されたアメリカ甲状腺学会のガイドラインでは、TSHが2.5 μ IU/l以上のTPOAb陽性の妊婦に対するLT₄補充療法が推奨されている。その後2012年に発表されたアメリカ内分泌学会のガイドラインにおいては、抗甲状腺抗体の有無によらず、妊娠第1産半期のTSHが2.5 μ IU/l以上、妊娠第2・3産半期のTSHが3.0 μ IU/l以上の全妊婦に対するLT₄補充療法が推奨されている。しかしながらこのように治療を行うことが妊娠転帰を改善させるかどうかについては、いまだ一定の見解が得られていない。なお、同ガイドラインにおいては治療を行う場合の目標値を妊娠第1産半期TSH2.5 μ IU/l未満、妊娠第2・3産半期TSH3.0 μ IU/l未満としている。しかしながらこれらはあくまでも妊娠時期特異的な基準値の範囲を示したに過ぎず、本当にこれらの値を達成することが妊娠転帰を改善するかどうかについての検討を行った報告は存在しない。

我々は妊娠中に甲状腺機能低下症を呈する可能性がある全ての症例に対して2012年のアメリカ内分泌学会のガイドラインの推奨どおりに治療を行った。妊娠14週未満で来院した801例における検討で、初回来院時にTSHが2.5 μ IU/l以上であることは流産と関連がみられなかった。我々はこれを治療介入により流産が防止された症例があったためと考えた。大部分の流産は12週以内に生じる初期流産である。実際我々の検討でも、流産症例94例のうち90.4%が12週未満で流産を生じた。治療による影響を調べるため、妊娠10週未満に2回以上来院した症例191例に対して検討を行うこととした。その結果、初回来院時(中央値4.7週)にTSHが2.5 μ IU/l未満であった群と2.5 μ IU/l以上の群では流産率に有意差が見られなかったが、2回目来院時(中央値8.7週)にTSHが2.5 μ IU/l未満であった群は、2.5 μ IU/l以上の群に比較して有意に流産率が低かった。これは、妊娠初期にTSHが2.5 μ IU/l以上であっても、その時点で積極的に介入することにより流産が防止できること及び次回(4-6週後)の来院

時にTSH $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満を達成することが重要であることを示している。

なお、妊娠10週未満で2回以上来院した191症例について、治療の状況を確認したところ、初回来院時にTSHが $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満であった症例は72例、 $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上であった症例は119例であった。後者のうちLT₄補充が開始または増量された症例は100例(84.0%)であり、大部分でLT₄補充が開始または増量されていた。しかしながら治療が行われた100例中、2回回来院時にTSHが $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満であった症例は76例であり、24例はTSHが $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上だった。アメリカ内分泌学会のガイドラインでは既にLT₄補充療法が行われている症例では30-50%の増量が推奨され、元々LT₄の内服をしておらず妊娠第1三半期間中にTSHが $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上であることが判明した症例については、TSH $2.5-10\mu\text{IU}/1$ の症例に対しては $50\mu\text{g}/\text{day}$ 以上で、顕性甲状腺機能低下症に対しては最大量でLT₄補充療法を開始し可能な限り早めに甲状腺機能を正常化することが推奨されている⁽¹⁾。2回回来院時にTSHが $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上であった症例では $2.5\mu\text{IU}/1$ 未満であった症例に比較してLT₄の増加量または開始量が少ない傾向があり、適切な量でのLT₄補充療法を行うことが重要と考えられた。

2017年にアメリカ甲状腺学会の妊娠中及び産後の甲状腺管理に関するガイドラインが改定され、未治療の潜在性甲状腺機能低下症に対するLT₄補充療法の適応は大きく変わり、TPOAb陰性症例では妊娠特異的基準値(妊娠特異的基準値が得られない場合は $4\mu\text{IU}/1$)以上の場合に、TPOAb陽性症例では $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上の場合にLT₄補充療法が推奨されている。TSHの治療目標値については、妊娠特異的基準値上限の半分以下もしくは得られない場合は $2.5\mu\text{IU}/1$ とされている⁽⁷⁾。我々の結果は新ガイドラインの治療目標を支持するものである。

なお、TSH測定値の測定試薬による乖離が全世界的に問題視されている。世界的には国際臨床化学会において甲状腺機能の検査の標準化を行うためのワーキンググループが作られており、日本でも甲状腺機能検査の標準化を目指しての取り組みが進んでいる。甲状腺機能検査の標準化が進むことにより本研究の結果が広く適用されることを期待している。

要 約

2012年に米国内分泌学会より発表された甲状腺疾患合併妊娠の管理についてのガイドラインに従い、妊娠中に甲状腺機能低下症を生じ得る全ての患者を対象に、妊娠第1三半期TSH $<2.5\mu\text{IU}/1$ 、妊娠第2・3三半期TSH $<3.0\mu\text{IU}/1$ を目標としたLT₄補充療法を行った。妊娠中の治療介入の流産率に対する影響を調べるため、妊娠10週未満に2回以上来院した191例についての検討を行ったところ、妊娠初回来院時にTSH $<2.5\mu\text{IU}/1$ の群とTSH $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上の群の比較では流産率に有意差を認めなかったが、2回回来院時にTSH $<2.5\mu\text{IU}/1$ である群ではTSH $2.5\mu\text{IU}/1$ 以上である群に比較して有意に流産率が低く(6.6% vs 17.5%, $p=0.0317$)、治療介入により流産率が改善したと考えられた。日本人において、妊娠初期のTSH $<2.5\mu\text{IU}/1$ を目標とした甲状腺ホルモン製剤による治療介入およびその達成は流産防止に有用であると考えられた。

文 献

1. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012 Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **97**:2543-2565.
2. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **21**:1081-1125.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B 2014 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* **3**:76-94.
4. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC, 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM 2016 Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* **26**:580-590.
5. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **91**:2587-2591.
6. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S 2017 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*.