甲状腺疾患と妊娠
～甲状腺から少子化問題へのアプローチ～

幸喜内科　糖尿病・甲状腺クリニック　幸喜　毅

【要旨】
・日本は「少子化問題」に直面しており、高齢出産や出生率の低下への対応が必要となっている。
・妊孕性のある時期に甲状腺疾患の発症頻度が高く、不妊症の要因のひとつに甲状腺機能異常が挙げられる。
・妊娠前からの甲状腺機能の厳格な管理により、妊娠率の向上や流早産・児の知能や精神発達の改善につながる。また、抗甲状腺薬には奇形症候群の報告があり、事前の適切な内服選択でそれを軽減することができる。
・妊娠中は、妊娠特有の甲状腺機能の変動と自己免疫状態の変化をきたすため、その点を踏まえ管理する必要がある。
・出産後は、妊娠関連ステロイドからの離脱で自己免疫疾患に変化が起きることが多い。病態の変化や出産後甲状腺機能異常症の併発に注意を払いながら管理する。
・甲状腺疾患の適切な管理を通して、「少子化問題」の改善に寄与する可能性がある。

【はじめに】

日本が直面する大きな問題である「少子高齢化」は、人口構成のうち若年齢者の割合が減少する「少子化」と、高齢者の割合が相対的に増加する「高齢化」が、同時に進行している状態を指す。2024 年 6 月、厚生労働省より、2023 年の出生数が 72.7 万人で合計特殊出生率は過去最低を更新する 1.20 であったことが公表された。「少子化」の一因として、出産の高齢化があげられ、実際に第一子の出産年齢が 1980 年の 25.6 歳から 2022 年は 31 歳に変化している。また、生殖補助医療の件数も 1980 年代は 1,000 件台から、2000 年に 7 万件を超え、2022 年には約 55 万件と増加の一途をたどっている。

不妊症の要因には種々の因子の指摘があり、その一つに甲状腺機能異常が挙げられる。妊娠前から妊娠中そして出産後まで、甲状腺機能あるいは疾患を適切に管理することにより、妊娠率・流産率・生児率の改善に寄与するとともに、妊娠を希望する女性に寄り添う医療が実践できると考える。

【1. 若い女性に多い甲状腺疾患】

女性の妊孕性は 20 代のときが最も高く、30 代で徐々に低下を認め、35 歳を過ぎると急速に低下する。バセドウ病や橋本病などの甲状腺疾患は妊娠可能年齢に好発し、バセドウ病は女性の 300 人に 1 人で 20 ～ 30 代の若い女性に多く、橋本病は機能正常の場合も含めると成人女性の 10 人に 1 人で 30 ～ 40 歳代で発症することが多い。わが国では同年齢女性の 1,000 人に 6 ～ 9 人は同疾患で通院中といわれている。また妊婦の 1,000 人に 1 ～ 3 人に甲状腺機能亢進症や機能低下症が合併するといわれ、潜在性の機能異常も含めると数パーセントに異常を認めると考えられる [1)]。

甲状腺ホルモンは妊娠の成立、胎児の発達や成長、妊娠維持に必須のホルモンである。

未治療の甲状腺機能低下症は流早産、妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離、低出生体重児分娩などの原因となる。潜在性甲状腺機能低下症の場合でも妊孕性、流早産、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症、児の精神発達への影響も報告されている。また、未治療やコントロール不良の甲状腺機能亢進症では、流早産、死産、妊娠高血圧症候群、低出生体重児分娩、新生児甲状腺機能異常、母体の心不全や甲状腺クリーゼのリスクが高くなる。これからのことからも母体の甲状腺機能を妊娠前から管理することは非常に重要である。

【2. 妊娠と甲状腺機能】

妊娠時はエストロゲンの増加によりサイロキシン結合蛋白（TBG）が増加し、血中総サイロキシン（TT4）も増加するが、fT4 は TBG の増加の影響を受けないため妊娠中の機能判定に特に有用である。ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）は妊娠 8 ～ 10 週をピークに胎盤から分泌され、甲状腺刺激作用を有するため、妊娠初期に fT4 上昇と TSH 低下を妊婦の 2 ～ 3% に認める（妊娠性一過性甲状腺機能亢進症）（図 1）[2]。妊娠中に甲状腺ホルモン高値が判明した場合には、この生理的な反応とバセドウ病との鑑別が必要となる。バセドウ病は、その原因である抗 TSH レセプター抗体（TRAb）が陽性になるが、一過性の亢進症であれば TRAb 陰性で明らかな甲状腺腫大をみとめず、4 ～ 6 週後は FT4 が正常化している。また、一過性亢進症は妊娠悪阻の強い妊婦や多胎妊婦に多いことも特徴である。

妊娠中・後期は正常妊婦であっても fT3 と fT4 は基準値に比較して低値を示すことが多いため TSH 値とともに甲状腺機能の状態を判断する。多胎妊娠や胎児異常のために hCG 高値が遷延することが稀にあり、その場合は妊娠中期以降でも hCG による甲状腺機能亢進症を示すこともある。

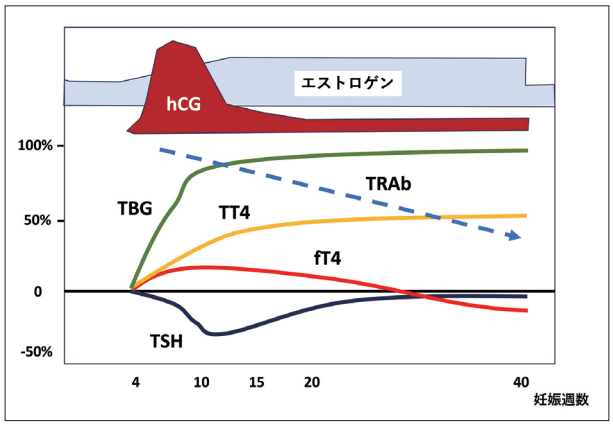

図 1　妊娠中の甲状腺機能の変化
（荒田尚子、日本内科学会雑誌 2024：113：635-640. より改変）

胎児の発達、特に脳神経系の発達には甲状腺ホルモンが必要である。脳神経系の発生は妊娠 5 ～ 6 週より始まり、胎児甲状腺の発生までは、胎盤を通過した母体甲状腺ホルモンに依存している。妊娠前より甲状腺ホルモン補充療法を受けている場合は、甲状腺ホルモンの需要が増すため補充量の 30 ～ 50% 程度の増量が必要になることが多い。したがって妊娠時に甲状腺機能低下症と診断された場合にはすみやかに甲状腺ホルモンを補充する。妊娠 12 週くらいから児の甲状腺は機能をし始め、妊娠 18 ～ 20 週以降には下垂体―甲状腺系も完成することから、妊娠後期の母体甲状腺機能の管理目標値が異なってくる。妊娠中の甲状腺機能の管理の際には母児両者の状態を考える必要がある。

【3. 妊娠と甲状腺機能低下症】

明らかな甲状腺機能低下症は不妊や流早産・妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離、分娩後出血、帝王切開、胎児発育不全、新生児集中治療室入院などのリスクが増加する[3]。これらを回避するためにも、甲状腺機能は厳格な管理が求められる。

妊娠中に明らかな甲状腺機能低下症や潜在性甲状腺機能低下症（FT4 正常で TSH のみ高値）が判明した場合には、速やかに甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシン）を開始する[4]。甲状腺自己抗体陽性つまり橋本病の場合、TSH 値が 2.5 μIU/ml を超える程度の正常高値の場

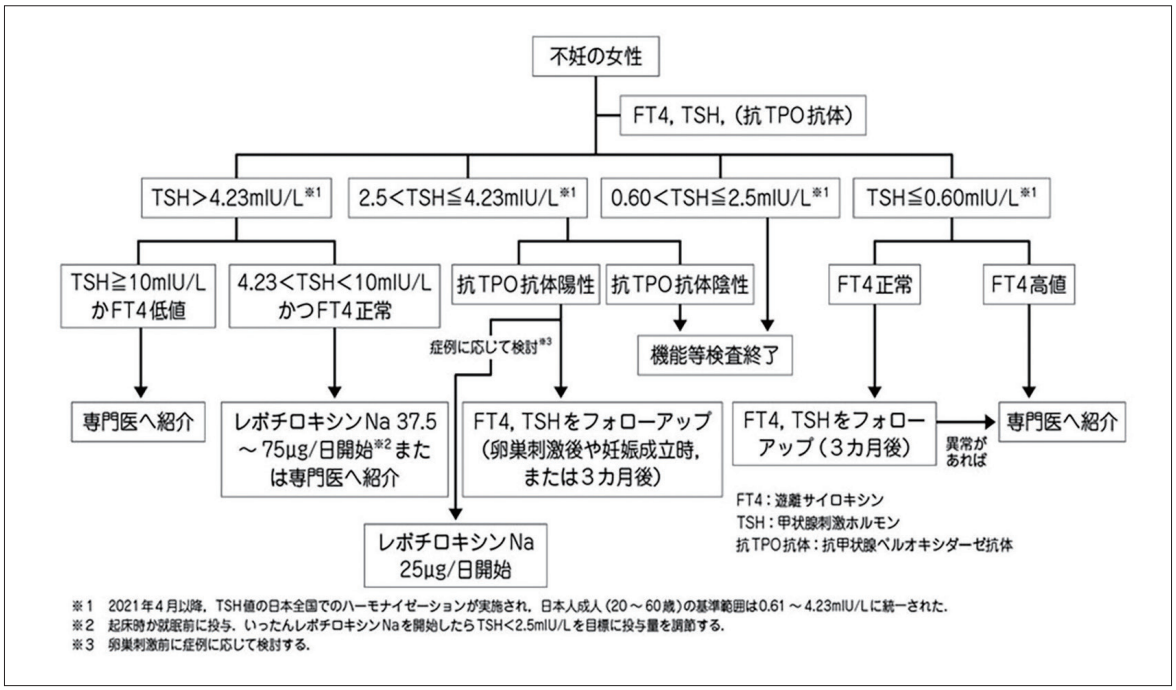

図 2 「生殖補助医療を検討している不妊症の女性における甲状腺機能異常への臨床的アプローチの 1 例」
（日本産婦人科医会の HP より）

合であっても流産のリスクが高くなることが示されており、同様に補充療法を行うことが推奨されている[5]。しかし、最近発表されたメタアナリシスでは、妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対する補充療法において、流産率の改善を認めなかった[6]。早産率に関しては、潜在性甲状腺機能低下症に対する補充療法で改善したが、正常高値 TSH に対しては改善を認めなかった。近々米国甲状腺学会の「妊娠と甲状腺疾患に関する診療ガイドライン」が改訂される予定のため、本邦における診療にもインパクトを与える可能性がある。

既に治療されている甲状腺機能低下症は、妊娠後にホルモン補充量の 30 ～ 50% 程度増量することが多いが、hCG による一過性機能亢進が加わることもあるため注意して管理する。

妊娠初期は 4 週ごとに、その後は 26 ～ 32 週の間に一度 FT4 と TSH の測定を行い、TSH レベルを妊娠初期は 2.5 μIU/mL 未満、妊娠中期以降は 3.0 μIU/mL 未満を目標に補充量の調整を行う。

【4. 生殖補助医療予定の女性の潜在性甲状腺機能低下症】

TSH が 4 μIU/ml 以上の潜在性甲状腺機能低下症にホルモン補充療法行うことで、生殖補助医療後妊娠の妊娠率・流産率・生児率が改善することがメタアナリシスで示された。補充療法を行わない場合の流産の相対リスクは 2.76 であった。生殖補助医療中で潜在性甲状腺機能低下症を認めた場合は補充療法を開始すべきで、TSH 値を正常下限値から 2.5 μIU/ml の間を目標に投与する[7]。これまで TSH 値および甲状腺自己抗体（橋本病）の有無も含めての治療指針が示されてきており、日本産婦人科医会が「生殖補助医療を検討している不妊症の女性における甲状腺機能異常への臨床的アプローチの 1 例」として、HP 上に分かり易いフローチャートを公開している（図 2）。直近のメタアナリシスでは、正常高値 TSH（2.5 μIU/mL ～基準値上限）の場合に対してホルモン補充療法を行っても、いずれの率も改善を認めていなかった[6]。これまでにも多くの研究成果を元にガイドラインや推奨のコメントが示され、また変更されてきた。今後も新たな知見により、ホルモン補充療法の指標が変わっていく可能性がある。

なお、生殖補助医療を受けている間の子宮卵管造影検査や卵抱刺激により、TSH が上昇しやすいことが知られている。そのような場合には、より注意して甲状腺機能をフォローしていく必要がある。

【5. 妊娠とバセドウ病】

①妊娠前・妊娠初期

未治療やコントロール不良の甲状腺機能亢進症は、流早産・死産・低出生体重児・妊娠高血圧症候群・心不全・新生児甲状腺機能異常などの発症リスクが高くなるため、妊娠中はもちろん妊娠前からの適切な管理がより重要となる。

バセドウ病の治療には、抗甲状腺薬・アイソトープ治療・外科治療があり、抗甲状腺薬には、チアマゾール（MMI、メルカゾール）とプロピルチオウラシル（PTU、プロパジールまたはチウラジール）の 2 種類がある。MMI のほうが効果・副作用の面で優れていることから、非妊娠時は MMI を第一選択として使用するのが一般的である。しかし、妊娠初期の MMI の胎児への曝露は、頭皮欠損・食道閉鎖と気管食道瘻・後鼻孔閉鎖・臍腸管遺残・臍帯ヘルニア・顔貌異常・精神発達遅延などの奇形症候群と関連し、日本では臍腸管関連奇形や臍帯ヘルニアとの関連性が特に高く、1.5% 以上あることが本邦の前向き研究（POEM study）において示された[8]。妊娠 7 週以降まで継続した場合の頻度は約 7% との報告もあり、日本甲状腺学会のガイドラインでも妊娠初期の 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日までは MMI の使用を避けるべきとしている[9]。PTU については海外にて奇形との関連性が報告されたが[10]、本邦での検討では認められておらず、妊娠初期のバセドウ病の治療には PTU の使用が推奨される。妊娠が判明した時点で器官形成期に入っている可能性もあるため、妊娠を予定している場合には事前に PTU での治療に置き換えておくことも検討する。もし、MMI を内服中に妊娠が判明または可能性が疑われたら、速やかに中止して PTU または無機ヨウ素薬（KI、ヨウ化カリウム）に変更する。ただし、PTU は MMI よりも副作用の頻度が高く、重症肝障害やインスリン自己免疫症候群・ANCA 関連血管炎などの特殊な副作用もあるため特に注意を要する。KI は催奇形性がなく、胎児の甲状腺機能抑制作用も抗甲状腺薬より弱いとの報告があり、胎児への安全性の面からも使用しやすい。また、母体への副作用はまれで即効性があることから、低用量の KI 投与（無機ヨウ素として 1 日 20 mg 以下）によって経過をみることも可能である。しかし、母体に対する甲状腺機能抑制作用は確実なものではないため、専門医による管理で妊娠初期の一時的な MMI 回避目的で使用することが望ましい。

難治性の場合や抗甲状腺薬に重篤な副作用を認めた場合は、外科的治療やアイソトープ治療（放射性ヨウ素内用療法）を考慮する。甲状腺機能亢進状態での手術侵襲が甲状腺クリーゼを誘発することがあるため、事前に KI で機能を正常化したのちに手術を行うことが望ましい。アイソトープ治療は、妊娠中および授乳中は禁忌である。妊娠前に治療を行う場合、施行から半年以上経過後には妊娠可能であるが、甲状腺機能安定化までの時期も考慮すると 1 年程度の期間が望ましい。治療により抗 TSH 受容体抗体（TRAb）が上昇し持続した場合には胎児に影響を及ぼす可能性もあるため、施行前の段階で抗体価が高値の場合は注意を要する。

また将来的な妊娠を想定して、十分な説明のもとにアイソトープ治療や手術を事前に提案することも選択肢になりうる。

②妊娠中期から後期

妊娠中は種々の機構により免疫抑制状態となり、TRAb の低下や抗甲状腺薬の減量・中止が可能となる場合もあるが、内服継続が必要なときはこの時期特有の状態に注意を払わなくてはならない。

妊娠初期は MMI の催奇形性のために PTU が推奨されるが、妊娠 10 週以降に PTU や KI で甲状腺機能のコントロールが困難な場合は MMI への変更も可能であり、妊娠 16 週以降であれば MMI の使用で奇形発生率が上がることはなく問題ないとされている[9]。

妊娠 20 週以降は胎児甲状腺が機能し始める。胎盤を通過した抗甲状腺薬は母体より胎児の甲状腺機能をより強く抑制する傾向がある。そのため可能であれば妊娠前半から妊娠中期までに甲状腺機能を正常化し薬量を減量する。TSH 値を基準値以下に保つように抗甲状腺薬の減量を行うことで胎児の甲状腺機能への影響を避けることができる。

母体から胎盤を通過するのは、抗甲状腺薬のほかに T4、TRAb、ヨウ素などがある。

妊娠後期は fT4 値を正常上限値付近に維持することで、胎児の甲状腺機能低下を避けることができる。しかし fT4 値を正常上限値にすると fT3 は上限値を超えて母体は甲状腺機能亢進状態となる。そのため妊娠高血圧症候詳・糖代謝異常・切迫早産などを合併する場合には母体の fT3・fT4 値の正常化を優先させるべきである。

母体の甲状腺機能は良好であっても、TRAb が高値なほど胎児の甲状腺を刺激し胎児甲状腺機能亢進症や新生児バセドウ病を生じさせる。特に妊娠後期において抗甲状腺薬が高用量でかつ TRAb が高値の場合は、胎児甲状腺機能への抑制作用と刺激作用が強い状態で併存することになるため機能の把握は困難となる。胎児の甲状腺機能を測定するには胎児心音や甲状腺腫・発育の程度・骨の成長などで予想するため産科との密な連携が望ましい。

③胎児・新生児の甲状腺機能亢進症

バセドウ病では甲状腺刺激活性を有する TRAb が胎盤を通過して胎児に移行するため、約 1 ～ 2% のバセドウ病母体の胎児・新生児に一過性甲状腺機能亢進症がみとめられる。多くのバセドウ病は、妊娠中の免疫抑制状態により TRAb は低下するが、妊娠 20 週以降に TRAb が 5 IU/L 以上の場合は胎児・新生児甲状腺機能亢進症を生じる可能性がある。外科治療やアイソトープ治療の既往がなければ母体への抗甲状腺薬が胎盤を通過するためそのまま胎児の治療となる。外科治療やアイソトープ治療の既往がある場合は、母体の甲状腺機能が正常でも、妊娠 20 週頃に TRAb を測定する。TRAb が 10 IU/L 以上の場合は胎児心拍数や胎児甲状腺機能を確認できる施設での管理が望ましい。胎児に甲状腺機能亢進の所見があれば、胎児治療として母体経由で抗甲状腺薬である MMI を開始する。母体の甲状腺機能が低下する場合、甲状腺ホルモン補充療法を併用して行う [9]。

④授乳中

1 日 10 mg 以下の MMI か 1 日 300 mg 以下の PTU であれば、完全母乳であっても乳児の甲状腺機能に影響はない。それ以上の内服の場合は服用から 6 時間は人工栄養とするか乳児の甲状腺機能のチェックを行う。授乳中に KI 内服をすると乳腺上皮細胞の NaI トランスポーターによって母乳中へヨードが濃縮分泌され、乳児に甲状腺機能低下症が生じることが報告されている。そのため授乳中の母体バセドウ病に対する KI 内服療法は極力避けるかやむを得ない場合は乳児甲状腺機能のチェックを行う。授乳中のアイソトープ治療は禁忌である [9]。

⑤出産後

妊娠中は種々のホルモン・妊娠特異蛋白・胎児側の免疫抑制因子などが免疫を抑制し、胎児拒絶を防ぎ妊娠継続が可能となる。しかし出産後はこれらの抑制が急速に取り除かれステロイド薬を中止したときのような現象（steroid withdrawal 現象）として、各種免疫応答が亢進し自己免疫疾患が悪化することがしばしばみられる。甲状腺についてもその自己抗体価は妊娠中低下し、出産後増加するためバセドウ病の悪化や緩解からの再発、無痛性甲状腺炎の発症などを起こすことが多い。これらを含めた出産後の甲状腺機能異常症は、一般の出産後の 5 ～ 10% に出現するといわれている。5 つのタイプに分けられ（図 3）、I）出産後 4 ～ 7 か月から永続性甲状腺中毒症（バセドウ病）を示すもの（5%）、Ⅱ）出産後 2 ～ 4 か月に一過性甲状腺毒中症のみを示すもの（23%）、Ⅲ）出産後 2 ～ 4 か月に破壊性甲状腺中毒症を示し、引き続き一過性甲状腺機能低下症を示すもの（52%）

で一般に無痛性甲状腺炎とよばれるもの、Ⅳ）破壊性甲状腺中毒症を認めずに出産後３～５か月から一過性甲状腺機能低下症を示すもの（20%）、Ⅴ）永続性甲状腺機能低下症を示すもの（0.1%）がある[11]。症状は甲状腺中毒症状と甲状腺機能低下症状にわけられるが、いずれも罹病期間が短いことから典型的な中毒症および低下症に比較して軽症である。

甲状腺機能異常は殆どの例で一過性であり多くは自然に機能正常へと回復するが、一部は永続性の機能異常となるため注意が必要である。また、症状の出現する時期が育児の多忙な時期のため、甲状腺機能異常症と認識されずに、産後の肥立の悪さや育児のストレス性のものとして扱われる可能性もあり、妊娠前からの情報提供や啓蒙活動も重要と思われる。

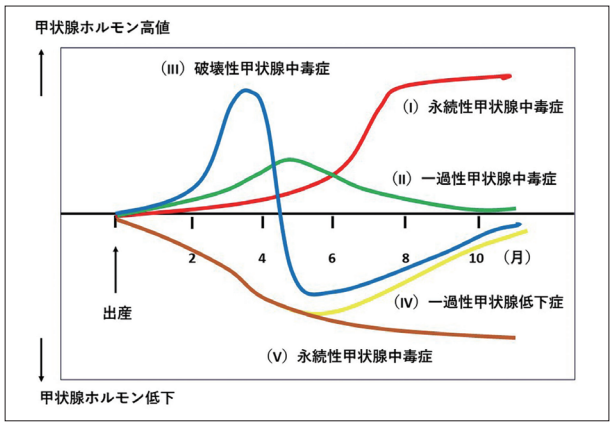

図３　出産後甲状腺機能異常症の５病型
（甲状腺専門医ガイドブック:II-7 出産後の甲状腺機能異常、より改変）

【おわりに】

近年、高齢出産の傾向が顕著化するとともに生殖補助医療を必要とする女性が増えている。これまで記したように妊娠と甲状腺機能は密接に関連しており、適切な妊娠出産の管理のためには甲状腺機能の把握と疾患への介入が必須と考える。多くのエビデンスを元にその管理の指標が示されてきたが、2024 年 10 月には米国甲状腺学会の妊娠と甲状腺疾患に関する診療ガイドラインが大きく改訂される予定である[12]。最新の情報にアップデートすることで、妊娠率・流産率・生児率の改善に役立てることができ、妊娠を希望する女性に寄り添う医療が実践できると考える。その先にある「少子化問題」への解決に寄与できることをも願う。

【文献】

1. 荒田尚子：妊娠と甲状腺疾患 日本内科学会雑誌 2014 : 103 : 924-931
2. Burrow GN, et al: Maternal and fetal thyroid function N Engl J Med 1994: 331: 1072-1078.
3. De Groot L, et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012: 97: 2543-2565.
4. Alexander EK, et al: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017: 27: 315-389.
5. Liu H, et al: Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage : a prospective cohort study. Thyroid 2014: 24:1642-1649.
6. Sankoda A, et al: Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism : a systematic review and meta-analysis of randomized controlle trials. Thyroid 2024: 34: 519-530.
7. Poppe K, et al: 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. European Thyroid Journa1 2020: 9: 281-295.
8. Arata N : Pregnancy outcomes of exposure to methimazole (POEM) study. Japanese journal of clinical medicine 2012: 70 : 1976-1982.
9. 日本甲状腺学会 : バセドウ病治療ガイドライン 2019. 南江堂 , 東京 ,2019.
10. Andersen SL, et al: Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs : a danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab 2013: 98 : 4373-4381.
11. Amino N, et al : postpartum autoimmune thyroid syndrome : A model of aggravation of autoimmune disease. Thyroid 1999: 9 : 705-713.
12. 荒田尚子：妊娠中の甲状腺疾患の薬物療法　日本内科学会雑誌　2024：113：635-640

問題

次の設問１～５に対して、○か×でお答え下さい。

問 1. hCG が高値だと、甲状腺機能亢進症になりやすい。

問 2. 妊娠中に甲状腺機能低下症を認めた場合、まず経過観察する。

問 3. 妊娠初期のバセドウ病の治療には、チアマゾール（MMI、メルカゾール）を用いる。

問 4. 授乳中は抗甲状腺薬を用いず、ヨード内服療法を行う。

問 5. 出産後は免疫抑制状態からの解除で、無痛性甲状腺炎などを起こしやすい。

CORRECT ANSWER! 10月号(Vol.60)の正解

医療における決断分析（Decision Analysis）のご紹介

問題

次の設問１～５に対して、○か×でお答え下さい。

問 1. 決断の選択肢同士を比較するために作成することができる決断木は、左から右に時間が流れるように作成される。

問 2. 決断木において、確率を割り当てられるポイントを「決断節」と呼ぶ。

問 3. 決断木において、検査の特徴である感度や特異度は、変換せずにモデルに反映することができる。

問 4. 決断の選択肢を比較する際に、指標となる効用値は多様であることに注意する必要がある。

問 5. 医療介入に伴うコストとその健康上の効果を系統的に評価し、限られた資源を最も効果的に配分する手法の一つとして、費用効果分析（Cost effective analysis）がある。

正解　1.○　2.×　3.×　4.○　5.○