

甲状腺機能低下症の妊娠に対する影響

1) 甲状腺機能低下症が母体に与える影響

甲状腺機能低下症があると流産、早産、胎盤早期剥離、産後甲状腺炎の頻度が増えると考えられています。ただし流産や早産に関しては甲状腺機能低下症とはほとんど関連がなく甲状腺抗体陽性(橋本病)と関連が深いとの考え方もあります。子癇前症や妊娠性高血圧(妊娠中毒症)、児の出生時体重の異常、周産期死亡率は甲状腺機能低下症で頻度が上がるという報告とそうでない報告があり、関連についてはよくわかっていません。妊娠糖尿病、前置胎盤、帝王切開術率などは甲状腺機能低下症でも頻度は増えません。

2) 母体の甲状腺機能低下症が児に与える影響

母体の甲状腺ホルモンは胎児の成長に必要と考えられています

以前、母体の甲状腺ホルモンは胎盤を通過しないため、甲状腺機能低下症は不妊症の原因にはなるが、妊娠すれば甲状腺機能低下症は特に胎児には影響しないと考えられていました。しかしその後、母体の甲状腺ホルモンはわずかですが胎盤を通過し胎児に行っていることがわかりました。そして妊娠の初期から中期にかけて母体の甲状腺ホルモンが低いと児の精神発育に影響する(IQが低くなる)という研究データが発表され、現在まだ確立した見解ではありませんが、母体の甲状腺ホルモンは胎児の発育(特に精神・知能・神経などの発達)に不可欠であると考えられています。他の先天奇形などは甲状腺機能低下症でリスクが高くなるということはありません。

妊娠初期にはまだ胎児の甲状腺がほとんど発達していないので胎児自身から甲状腺ホルモンを産生することができません。しかしその妊娠初期にも胎児の脳には甲状腺ホルモンが存在することが動物実験で明らかになっています。したがって妊娠初期に胎児の体内に存在する甲状腺ホルモンは母体からの甲状腺ホルモンということになります。この母体からの甲状腺ホルモンが不足すると胎児の精神・神経の発達に影響する可能性が考えられています。まだ確立したものではありませんが、上述のごとく甲状腺機能低下症の母体から生まれた児のIQが軽度低下するという報告や、母が甲状腺機能低下症の場合、思春期後半での抗不安薬や抗精神病薬服用する人の頻度が上がるという報告、母体に甲状腺機能異常があると、児がてんかんとなる確率が高くなるという報告などがあり、甲状腺機能低下症があると児の精神や神経の発達に影響する可能性を示唆するものと思われます。いずれにせよ

児に対する母体の甲状腺機能低下症の影響を小さくするためにも、甲状腺機能低下症を甲状腺ホルモン薬の補充でしっかりとコントロールしておくのが無難と考えられます。

3) 胎児・新生児の甲状腺機能低下症

胎児の甲状腺が生まれながらに(先天的に)欠損してしまう病気があります。通常、妊娠 8-10 週頃から胎児が甲状腺ホルモンを産生できるようになります。しかし先天的に甲状腺が欠損し甲状腺ホルモンを産生できないと胎児の体内の甲状腺ホルモンが少ない状態になり胎児の精神・神経発達に影響する可能性があります。この場合も母体からの甲状腺ホルモンが胎児にいくことで精神・神経の発達への影響を最小限に食い止めることができると考えられています。母体から胎児へいく甲状腺ホルモンはわずかですが、このわずかな甲状腺ホルモンが精神・神経発達が遅れないようにしていると考えられます。胎児の脳には T4 から T3 に変える酵素(脱ヨウ素酵素 Type2)がたくさん存在しており、より甲状腺ホルモンとしての力が強い T3 を多くすることで少ない甲状腺ホルモンを有効に作用させているものと考えられます。また、この脱ヨウ素酵素 Type2 は T4 が低下すると酵素の活性が上昇し、胎児の脳だけでなく胎盤にも存在することで胎児が受ける母体の甲状腺機能低下症の影響を少しでも小さくするようにしていると考えられます。ただし母体・胎児ともに甲状腺ホルモンの低下が高度だと胎児・新生児の精神・神経の発達が遅れ、骨の成熟なども遅れてしまう可能性が高まります。

4) 甲状腺機能低下症と甲状腺ホルモン補充

妊娠すると甲状腺ホルモンの必要量が増えます

もともと甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン補充療法を行っている場合、妊娠すると必要なホルモン量が増えるので内服量を調整する必要があります。妊娠すると妊娠前に必要なホルモン量より 20-50%増加します。これは胎盤で甲状腺ホルモンが分解されること、母体の甲状腺ホルモンが一部胎児へ移行すること、TBG が上昇することでフリーの甲状腺ホルモンを維持するために総甲状腺ホルモン量を増やさなければいけないことなどが関連しています。実際は1日の甲状腺ホルモン量を増やしたり、1日の量はそのまま週に2-3回倍の量を服用することなどで対応します。いずれにしても、妊娠初期あるいは妊娠前に甲状腺機能低下症がないかをしっかり確認し甲状腺機能低下症がある場合はしっかりと甲状腺ホルモン補充し、妊娠したら甲状腺ホルモンの補充量をしっかりと増やしておくことが重要になります。

妊娠中の甲状腺ホルモン補充が甲状腺機能低下症に伴う様々な妊娠合併症や児へのリスクを防ぐ効果があるかどうかについては結論が出ていません。しかし少なくとも流産と早産に関しては甲状腺ホルモンの補充でリスクを低くできると考えられており、その他の状態に関しても甲状腺ホルモン補充

でリスクを減らせる可能性があります。甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充に関しては、児の頭蓋骨癒合の確率が増えるのではないかという報告が一つだけあるものの、一般的には児に対して安全な薬と考えられています。(私見ですが、適切な量の補充であれば甲状腺ホルモンによるマイナスの作用はほぼ無いため積極的に甲状腺ホルモン補充は行うべきと思われます)

甲状腺機能低下症と不妊、流産

1) 甲状腺機能低下症と不妊

生殖年齢女性での甲状腺機能低下症の割合は 2-4%。不妊症の患者さんでは TSH の値が高い傾向にあります。TSH の基準を 5.0mIU/L とした時に不妊症の方たちの中で TSH が高い人の割合は 4-5%くらいと報告されておりそれほど高いものではありませんが、不妊症でない人に比べると TSH が高い人の割合は多いとされています。顕性甲状腺機能低下症がある場合には、排卵障害を原因とする不妊症になりやすくなり(甲状腺機能低下症では 23%が排卵障害、甲状腺機能正常者では 8%)、甲状腺機能の低下が高度なほどその頻度が高くなります。排卵障害がない場合の顕性甲状腺機能低下症や潜在性甲状腺機能低下症では不妊症に影響するかどうかははっきりとはわかっていません。原因不明の不妊症の中には潜在性甲状腺機能低下症の方が多いと報告もあります。

甲状腺機能低下症が不妊となるのは排卵障害の頻度が高まることが理由の一つです。排卵障害がない場合にはまだ関係するのかわかりませんが、受精率や着床率などが低下することで妊娠率が低下する可能性があります。また甲状腺機能が低下すると性ホルモン結合グロブリン(SHBG)とエストロゲン(卵胞ホルモン)やテストステロン(男性ホルモン)とが結合しづらくなりフリーのエストロゲン、テストステロンが増えます。甲状腺機能低下症では高プロラクチン血症や GnRH の分泌異常を引き起こしたりします。このような環境が妊娠にマイナスになっている可能性があります。これらの異常は甲状腺ホルモンの補充により改善し、プロラクチンや GnRH 分泌は正常化するとされています。しかし甲状腺ホルモンを補充したら妊娠率が上がるかというと、残念ながら今のところそういう報告は限られています。とはいえ、いくつかの報告では、甲状腺ホルモン補充が効果があるといえるほどの差はついていなくても甲状腺ホルモンを補充したほうが妊娠率などが高い傾向にあり、甲状腺ホルモン補充は効果的かもしれません。また甲状腺機能の低下は受精率などよりもその後の胚の成長に影響を与えている可能性もあります。なお体外受精における採卵数や成熟卵数に関しては甲状腺ホルモンを補充しても差はなさそうです。

2) 甲状腺機能低下症と流産

甲状腺抗体の有無にかかわらず TSH が高いと流産率上昇し、TSH の値が 2 倍になる毎に流産率が 60% ずつ上昇する(1.6 倍になる)という報告があります。甲状腺ホルモンが胚の成長や黄体の機能に影響しているため、その機能の低下が流産に関与している可能性があります。また、甲状腺ホルモンは NK 細胞などの流産に影響するような免疫反応の調整因子となっているともされているため、そのような免疫の状態が流産につながっているのかもしれませんが。ただし、顕在性甲状腺機能低下症も潜在性甲状腺機能低下症も流産とは関係ないとする報告もあります。全体的にみると顕性甲状腺機能低下症も潜在性甲状腺機能低下症も流産の増加に関連していると考えて良さそうです。

甲状腺ホルモン補充を行った場合に流産が少なくなるかどうかについては、甲状腺機能低下症の方に甲状腺ホルモン補充を行うと甲状腺機能が正常の方の流産率と変わらなくなるという報告や、潜在性甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン補充により流産率が低下するという報告などがあります。効果が無いとする報告もあるものの甲状腺ホルモン補充により流産を減らせる可能性は高いと考えられます。また甲状腺抗体が陽性の場合には妊娠初期に甲状腺機能低下症になりやすく、それが流産率上昇の原因となっている可能性があります。また流産ではありませんが、TSH>2.5mIU/L で早産傾向、出生体重減少傾向となります。なお、最近の報告では妊娠初期(妊娠 12-13 週まで)に甲状腺抗体陰性者に対して TSH>2.5mIU/L 以上で甲状腺ホルモン補充を開始すると流産率を減らせるという報告があります。

3) 甲状腺抗体(橋本病)と不妊

甲状腺抗体(抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体)は妊娠可能年齢女性の 8-14%にみられます。不妊症で甲状腺抗体の頻度には差がないとする報告もあれば、不妊症では甲状腺抗体保有率が高いという報告もあります。不妊症の中でも原因不明の不妊症の方では甲状腺抗体が 4 倍高いと報告されています。不妊症で問題となる抗体は主に抗 TPO 抗体であり、抗サイログロブリン抗体が不妊症と関連があるとする報告は限られています。また不妊症では 65%の方に甲状腺抗体を含む何らかの免疫異常があるとされています。子宮内膜症があると甲状腺抗体を持っている頻度は 3.5 倍に、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)があると 3 倍になると言われ、早発卵巣不全の方のなかには甲状腺抗体陽性の方が多とも言われています(子宮内膜症と甲状腺抗体は関連がないとする報告もあります)。これらの状況が妊娠率の低下や流産率の上昇に関連しているのかもしれませんが。また TPO 抗体が高いとクロミフェン抵抗性や PCOS 治療に対する反応性低下につながるとも言われており不妊症の方の治療にも影響を与えている可能性があります。

甲状腺抗体が陽性の方での妊娠率の報告をみても、甲状腺ホルモンが正常なら甲状腺抗体が陽性でも陰性でも妊娠率に差がないとされています。体外受精においては、甲状腺抗体(TPO 抗体)の有無による妊娠率には差がなく甲状腺ホルモン補充によっても妊娠率は改善しないとする報告がある一方で甲状腺抗体陽性の場合には受精率、着床率、妊娠率が低下するというデータもあり、一定の見

解は得られていません。現状では、甲状腺抗体は妊娠率にはほとんど関係しないと考えられています。ただし近年、特に体外受精において甲状腺抗体があると受精率や着床率、妊娠率が低下するのではないかとの考え方が徐々に増してきている印象があります。なお分娩率も甲状腺抗体の有無で差がないと考えられています。

4) 甲状腺抗体（橋本病）と流産

甲状腺抗体が陽性の方では流産率が上がるという報告と関連がないという報告と両者が混在しています。しかし多くの報告を総合してみると甲状腺抗体が陽性の方では甲状腺ホルモンが正常であっても約2倍流産率が高くなると考えて良さそうです(反復流産のリスクは約4倍)。これは自然妊娠(体外受精以外)であっても体外受精であってもほぼ同様の流産リスク(甲状腺抗体陰性者の約2倍)があります。流産に至った方では分娩まで至った方に比べて抗TPO抗体価も抗サイログロブリン抗体価も高いとされ、抗体がたくさん体内に存在するほど流産しやすくなる可能性があります。甲状腺抗体が陽性の場合、妊娠初期に甲状腺機能低下症になりやすく、それが流産率上昇の原因となっている可能性があります。実際に、甲状腺ホルモン正常でも甲状腺抗体陽性の方に甲状腺ホルモン補充を行わないと妊娠中T4は30%低下しTSHは徐々に上昇し19%が潜在性甲状腺機能低下症になるとされています。また、甲状腺抗体陽性者では早産が増加し、甲状腺ホルモンの状態に関わらず甲状腺抗体が陽性かどうか周産期死亡のリスク因子となるとも報告されています。

甲状腺抗体が陽性だと流産が増えるとして、それを予防できるかどうかですが、甲状腺抗体陽性者に甲状腺ホルモン補充を行うと52-75%の流産減少効果があり、69%の早産減少効果があるという報告があります。なかには甲状腺抗体(TPO抗体)陽性者に甲状腺ホルモン補充を行うことで流産率が甲状腺抗体陰性の方と差がなくなるというものもあり甲状腺ホルモン補充の効果はある程度期待できそうです。他の治療法として免疫グロブリンとヘパリンやアスピリンを組み合わせた治療の報告もありますが確立した治療ではなく甲状腺ホルモン補充の方が効果は高いとされているため一般的には行われていません。なお甲状腺ホルモンを補充しても妊娠性高血圧や胎盤早期剥離には効果はないとされています。