

症例報告

Basedow病合併妊婦から出生後に異なる経過を辿った姉妹例

藤原享志¹, 仁紙千尋^{2, 3}, 伊藤花菜², 座波清誉², 吉田裕輔², 関中悠仁²,
黒木康富^{2, 4}, 川村陽一²

防医大誌 (2024) 49 (3) : 86–90

要旨：Basedow病母体から出生した後に異なる経過を辿った姉妹例を報告する。第1子は在胎38週、体重2,750 gで出生した女児。母体の甲状腺機能はプロピルチオウラシル (PTU) 内服によって良好にコントロールされていたが、臍帯血のTSH受容体抗体 (TRAb) は高値を示した。出生後に新生児Basedow病を発症し、甲状腺機能の推移に合わせて甲状腺ホルモンと抗甲状腺薬の投与量を調整したため、日齢32まで入院を要した。第2子は在胎38週、体重2,945 gで出生した女児。第1子から3年後に出生した。母体の甲状腺機能はPTU内服でコントロールされ、臍帯血のTRAbは陰性であった。出生後の治療は不要であり、日齢6に退院した。抗甲状腺薬の服用によって母体の甲状腺機能がコントロールされていても、甲状腺自己抗体の高値は胎児、新生児の甲状腺機能に異常が生じるリスクが上昇するため、妊娠適齢期の女性に対する疾患教育が重要である。

索引用語： Basedow病母体 / TSH受容体抗体 / 抗甲状腺薬 / 新生児Basedow病

緒 言

Basedow病合併妊娠においては、母体の自己抗体が高値であるほど胎児・新生児Basedow病の頻度が高くなる¹⁾。他、抗甲状腺薬の治療量が多い場合には新生児に薬剤が移行して一過性に甲状腺機能低下症を呈することがあり、さらに自己抗体と薬剤治療量の相関により甲状腺機能の推移がより複雑になることも知られている²⁾。

今回、妊娠後期の甲状腺自己抗体と内服薬のバランスによって出生後に異なる臨床経過を辿った、Basedow病合併妊婦から出生した姉妹例を経験したので報告する。

症 例

第1子：女児。

周産期の母体情報：35歳、未婚産。32歳時から甲状腺腫大を指摘されていたが放置していた。不妊治療中にBasedow病と診断されたため、抗甲状腺薬の内服治療を開始し、その2か月後に妊娠した。妊娠中は、プロピルチオウラシル (PTU) 100 mg/日の内服により甲状腺機能は良好にコントロールされていたが、妊娠35週0日での甲状腺自己抗体は、TSH受容体抗体 (TRAb) 31.9 IU/L、甲状腺刺激抗体 (TSAb) 9,128%といずれも高値であった。

入院時現症：在胎38週0日で出生し、Apgar

¹ 自衛隊中央病院研修医官
Resident, Japan Self-Defense Forces Central Hospital, Setagaya,
Tokyo 154-8532, Japan

² 自衛隊中央病院小児科
Department of Pediatrics, Japan Self-Defense Forces Central
Hospital, Setagaya, Tokyo 154-8532, Japan

³ 防衛医科大学小児科学講座
Department of Pediatrics, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

⁴ 所沢市市民医療センター
Citizens Medical Center in Tokorozawa, Tokorozawa, Saitama
359-0025, Japan

令和6年3月26日受付
令和6年5月29日受理

scoreは8点（1分），9点（5分）であった。身長49.5 cm，体重2,750 gと体格は在胎週数相当であり，小頭症も認めなかった。バイタルサインは安定しており，身体所見上，七条分類Ⅲ度の甲状腺腫を認めた。その他に明らかな外表奇形は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：臍帯血において，TSH高値，fT4低値であり，TRAbは29.4 IU/Lと高値を示した。大腿正面のレントゲン画像では，在胎38週での出生にもかかわらず，大腿骨遠位骨端核の出現はなかった。

治療経過（図1A）：甲状腺腫や大腿骨遠位骨端核の出現遅延，および血液検査所見をふまえ，母体が内服していた抗甲状腺薬の影響によ

り，児は甲状腺機能低下状態にあることを確認した。このため，日齢0からレボチロキシナトリウム水和物（L-T4）10 µg/日（3.6 µg/kg）の内服を開始した。その後，抗甲状腺薬の半減期を考慮して，日齢4にはL-T4を中止した。代わって児に移行した自己抗体の影響と考えられる，170回/分前後の心拍数上昇や，哺乳量増加にもかかわらず体重増加が緩徐であるといった徴候を認めるようになった。血液検査所見からも新生児Basedow病を発症したと判断し，日齢6からチアマゾール（MMI）1.2 mg/日（0.43 mg/kg）の内服を開始した。日齢20の時点で児血のTRAbが11.4 IU/Lまで低下し，fT4が1.0 ng/dL未満となったため，L-T4を再開した。なお，経過中にMMIの副作用である肝機能障害や無顆粒球症は認めなかった。日齢32に退院した後も血液検査所見を参考にしながら内服薬の調整を行い，生後4か月で投薬を終了した。4歳の時点で成長発達は良好である。

第2子：女兒。

周産期の母体情報：38歳，PTU400 mg/日を内服中であった。第1子出産から3年経過しており，甲状腺機能は良好にコントロールされ，妊娠後期のTRAb値は10 IU/L未満であった。

入院時現症：在胎38週0日で出生し，Apgar scoreは8点（1分），9点（5分）であった。身長49.0 cm，体重は2,945 gと体格は週数相当であり，小頭症も認めなかった。バイタルサインは安定し，甲状腺の腫大はなく，その他明らかな外表奇形も認めなかった。

入院時検査所見（表1）：臍帯血を用いた血液検査で，TSH高値，fT4低値と甲状腺機能低下状態にあることが示唆された。大腿正面のレントゲン画像では，大腿骨遠位骨端核は未出現であった。

治療経過（図1B）：大腿骨遠位骨端核の出現遅延を除くと甲状腺機能低下を示唆する所見を認めず，母体の自己抗体が高値でない点をふまえ，出生後に甲状腺ホルモンの補充は行わず，血液検査でフォローした。その結果，出生後にfT4が上昇傾向となったことを確認し，さらに甲状腺機能異常を示唆する症状も出現しなかった。日齢6に退院し，退院当初は週に1回の頻度で外来でも甲状腺機能の評価を継続した

表1．出生時の検査所見

	第1子	第2子
<臍帯血>		
TSH (µIU/mL)	69.22	65.93
fT4 (ng/dL)	0.62	0.67
fT3 (pg/mL)	1.74	1.72
TRAb (IU/L)	29.4	3.8
TSAAb (%)	9,267	826
<血算>		
WBC (/µL)	17,490	12,990
Seg (%)	68.0	39.5
Lym (%)	22.0	49.5
Hb (g/dL)	16.7	16.8
Plt (/µL)	29.3×10^4	19.7×10^4
<生化学>		
Na (mEq/L)	141	140
K (mEq/L)	4.2	4.2
Cl (mEq/L)	107	106
BUN (mg/dL)	8	6
Cr (mg/dL)	0.80	0.60
T-Bil (mg/dL)	4.54	2.20
AST (IU/L)	40	28
ALT (IU/L)	4	6
LDH (IU/L)	517	389
TP (g/dL)	5.3	5.5
Alb (g/dL)	3.4	3.4
CK (U/L)	307	437
<内分泌>		
TSH (µIU/mL)	79.91	56.36
fT4 (ng/dL)	0.80	0.79
fT3 (pg/mL)	3.84	2.18

TRAb：TSH受容体抗体，TSAAb：甲状腺刺激抗体

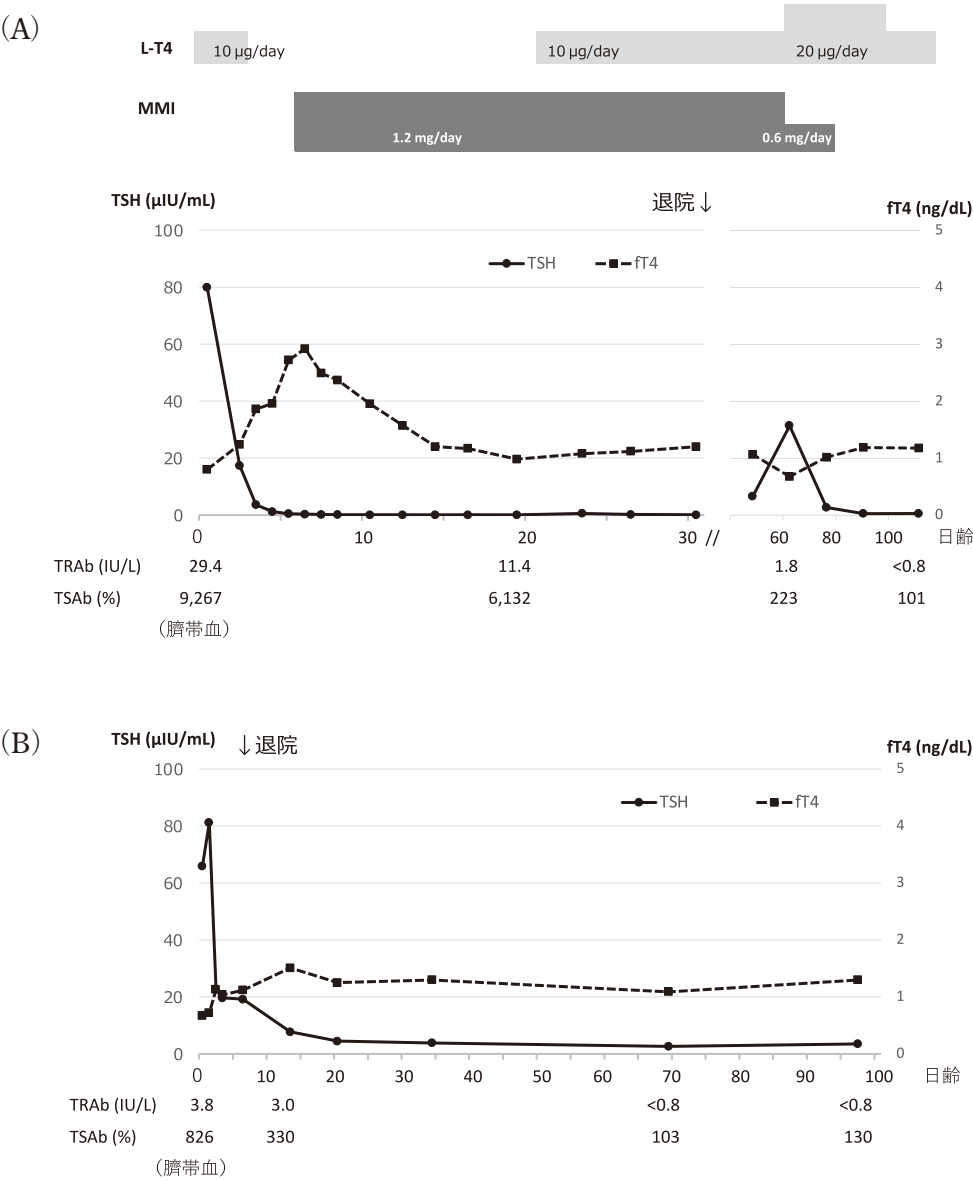


図 1. 出生後の経過 (A：第 1 子 B：第 2 子)

L-T4：レボチロキシンナトリウム水和物，MMI：チアマゾール，TRAb：TSH受容体抗体，TSAb：甲状腺刺激抗体
第 1 子，第 2 子とも TRAb、TSAb の測定は日齢 0 のみ臍帯血で実施し，それ以降は児血を用いた。

表 2. 本症例のまとめ

		第 1 子	第 2 子
妊娠中の母体内服薬		PTU100 mg/日	PTU400 mg/日
妊娠後期の母体血	TSH (µIU/mL)	0.03	0.55
	fT4 (ng/dL)	0.99	1.16
	TRAb (IU/L)	31.9	7.7
	TSAb (%)	9,128	未測定
臍帯血	TSH (µIU/mL)	69.22	65.93
	fT4 (ng/dL)	0.62	0.67
	TRAb (IU/L)	29.4	3.8
	TSAb (%)	9,267	826
児の甲状腺腫大経過		あり	なし
		1 か月入院 4 か月投薬	血液検査のみ 投薬なし

PTU：プロピルチオウラシル，TRAb：TSH受容体抗体，TSAb：甲状腺刺激抗体

結果、無投薬で良好であることを確認できた。さらに、生後5か月の時点で成長発達も月齢相当と良好であることを確認している。

考 察

Basedow病をはじめとする甲状腺疾患は妊娠可能年齢に好発し、妊婦の0.1~0.4%に明らかな甲状腺機能亢進症を合併する³⁾。未治療やコントロール不良の母体甲状腺機能は、児を含めた妊婦転機に影響する。中でもBasedow病のコントロールが不良な場合、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全、胎児甲状腺腫、新生児甲状腺機能異常などの発症頻度が一般妊婦と比較して高くなる⁴⁾。これらのリスクは妊娠前からの治療が適切に実施されると軽減されるため、妊娠前からのコントロールが重要である。また、妊娠中においても、特に妊娠後期はfT4値を非妊娠時の正常上限値に近いレベルに維持することにより、胎児の甲状腺機能低下を回避することができるとの報告がある⁵⁾。

母体の自己抗体や抗甲状腺薬はいずれも胎盤を通過して胎児の甲状腺機能に影響を及ぼすことが知られている。妊娠20週以降の母体のTRAb高値かつTSAb高値の場合に新生児Basedow病を発症する可能性が高く⁶⁾、妊娠30週以降にTRAb ≥ 3.6 IU/LかつTSAb $\geq 250\%$ の例は新生児Basedow病のリスクがあり、総合的な周産期管理が必要との報告がある⁷⁾。一方で母体の抗甲状腺薬治療量が多い場合(MMI 10 mg/日以上、PTU 100 mg/日以上)は、出生後1~2週まで新生児に移行した薬剤が残存し、影響を与えうる⁶⁾。母体から児へ移行した自己抗体と抗甲状腺薬のバランスによって、児の甲状腺機能は亢進(頻脈、哺乳不良、体重増加不良など)もしくは低下(便秘、腹部膨満、遷延性黄疸など)の発症時期が決まる。母体から移行した抗甲状腺薬の効果がなくなるのは生後3~7日頃であるため、治療中母体から出生した新生児のBasedow病は生後3~7日頃に発症する⁸⁾。

Basedow病を有する母体から出生した新生児の甲状腺機能について、鬼形ら⁹⁾は新生児10例で検討し、治療で母体の甲状腺機能がコントロールされ、かつTRAbの移行が少ないと推察された7例については新生児の甲状腺機能異常

はなかったこと、一方でTRAb陽性の母体から出生した3例のうち、母体血中TRAbがきわめて高値の2例については出生後に児の一過性甲状腺機能亢進症状が見られたことを報告した。また、平林ら¹⁰⁾はBasedow病合併母体から出生した新生児53例の臨床経過について検討し、新生児の甲状腺機能異常は6例(新生児Basedow病後に甲状腺機能低下に至った1例、中枢性甲状腺機能低下の2例、甲状腺機能低下症3例)に見られたこと、中には生後1か月以降に甲状腺機能低下が顕在化した症例も見られたため、新生児早期のみならず経時的なフォローが必要であることを指摘している。

自験例についての考察を示す(表2)。第1子の時は母体妊娠後期の自己抗体が高値であり、加えて抗甲状腺薬もPTU 100 mg/日と治療量が多い状態であった。出生後、児には甲状腺腫大を認めた他、大腿骨遠位骨端核は未出現であり、甲状腺機能低下の所見が見られた。当初は甲状腺ホルモンを補充していたが、日齢5から頻脈や体重増加不良が顕在化し、新生児Basedow病の所見と判断した。以後は児の甲状腺機能を評価しながら抗甲状腺薬と甲状腺ホルモンによる治療を継続し、約1か月間の入院に加えて抗甲状腺薬の投与終了まで4か月を要した。第2子の時は母体が内服していた抗甲状腺薬の投与量は第1子妊娠中よりも多量(PTU 400 mg/日)であったものの、妊娠後期の自己抗体は陰性であることを確認した。また、児に見られた甲状腺機能低下の所見は大腿骨遠位骨端核の出現遅延のみであった。このため、児の出生後は血液検査のみで経過観察の方針とし、日齢6に母児同時に退院した。また、PTU内服が授乳に及ぼす影響も考慮して当初は週に1回、その後は間隔を広げながら評価を継続した。その結果、児に対する投薬は不要なまま経過した。これら第1子と第2子における臨床経過の違いは、母体の自己抗体の数値の高さが影響していると考えた。なお、母体は第1子妊娠前から甲状腺腫大を指摘されていたが放置し、不妊治療中にBasedow病と診断された既往があった。第1子妊娠のタイミングは抗甲状腺薬の内服開始後2か月であり、甲状腺機能のコントロールが十分でなかった可能性が高い。自己抗体や抗甲状腺薬が胎児、

新生児に及ぼす影響を考慮すると、妊娠適齢期の女性に対する疾患教育が不可欠と思われた。

結 語

甲状腺疾患合併妊婦では、甲状腺機能が良好にコントロールされていても、自己抗体や薬剤が胎児、新生児に及ぼす影響に留意する必要がある。あわせて、妊娠適齢期の甲状腺疾患患者に対する教育、啓発活動も重要である。

付 記

本論文の主旨は第68回防衛衛生学会（2023年2月）で発表した。本論文の作成にあたっては保護者より文書で同意を得た。

利 益 相 反

本報告に関して、利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

1) van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR.:

- Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics*. 137: e20151878, 2016.
- 2) Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, et al.: Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 3633-3636, 1997.
- 3) Pearce EN.: Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 29: 700-706, 2015.
- 4) Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 108: 1283-1292, 2006.
- 5) Momotani N, Noh J, Oyanagi T, et al.: Antithyroid drug therapy for Grave's disease during pregnancy. *N Engl J Med*. 315: 24-28, 1986.
- 6) 日本甲状腺学会編：バセドウ病治療ガイドライン 2011, 南江堂, 東京, 2011.
- 7) 細田愛子, 荒田尚子, 佐藤志織, 他：バセドウ病合併妊婦における新生児バセドウ病の発症予測に関する後ろ向き観察研究. 日本内分泌学会雑誌 98: 1292, 2023.
- 8) Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, et al.: Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 170: 855-862, 2014.
- 9) 鬼形和道, 名古屋靖, 長島知久, 他：バセドウ病を有する母体から出生した新生児の甲状腺機能についての検討. 北関東医学 46: 239-247, 1996.
- 10) 平林佳奈枝, 大日方春香, 古本雅宏, 他：Basedow病合併母体から出生した児の甲状腺機能に関する検討. 日本未熟児新生児学会雑誌 25: 448, 2013.

Two siblings born to woman with Graves' disease with different clinical courses

Takashi FUJIWARA¹, Chihiro NIGAMI^{2,3}, Kana ITO², Kiyotaka ZAHA², Yusuke YOSHIDA², Yujin SEKINAKA², Yasutomi KUROKI^{2,4} and Yoichi KAWAMURA²

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (3) : 86 – 90

Abstract: We describe two sisters born to woman with Graves' disease with different clinical courses. The elder sister was born at 38 weeks of gestation and the birth weight was 2,750g. Although maternal thyroid function was controlled with administration of propylthiouracil (PTU), serum concentrations of TSH receptor antibody (TRAb) in cord blood showed high. She developed neonatal Graves' disease after birth, and she was required to adjust the dosage of thyroid hormone and antithyroid drug. Finally, she was discharged at day 32. The younger sister was born at 38 weeks of gestation and the birth weight was 2,945 g. She was three years younger than elder sister. Her mother was treated with PTU, whose thyroid function was well controlled, and TRAb levels in cord blood was negative. Her thyroid function was normal without any treatment, and she was discharged at day 6. Women with high TRAb levels or taking antithyroid drug during pregnancy are at an increased risk for adverse effect such as abnormal thyroid function of fetus or neonate, so it is important that educational training about thyroid disease against woman of childbearing age.

Key words: pregnant woman with Graves' disease / TRAb / antithyroid drug / neonatal Graves' disease