

学 位 論 文 題 名

Postpartum thyroid dysfunction in women  
with normal thyroid function during pregnancy

(妊娠中に甲状腺機能が正常であった女性における産後の甲状腺機能異常)

学位論文内容の要旨

目 的

産後甲状腺機能異常 (PPTD) は、産後の一過性の甲状腺機能亢進または機能低下と定義される。PPTD と抗マイクロゾーム抗体 (AMC) との関係についての成績は散見されるが、抗サイログロブリン抗体 (ATG) との関係調べた研究は未だ報告されていない。また、妊娠中の甲状腺機能が正常でかつ甲状腺疾患の既往がない女性の PPTD についての検討も稀である。本研究では、PPTD の発症頻度を明らかにするとともに、抗甲状腺抗体ならびにその後の橋本病発症との関係を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1) 1991 年 4 月から 1998 年 3 月までの間に、北海道大学医学部附属病院を受診した 4,022 人の妊婦を対象とし、妊娠初期、産後 1 カ月、産後 3 カ月に乾燥濾紙血液法により甲状腺機能検査および抗甲状腺抗体価の測定を行った。fT4 の濃度は Amerlex freeT4 RIA kit を用い、TSH は Delfia TSH (蛍光抗体法) ないし Enzaplate TSH (ELISA) を用いて測定した。AMC と ATG はそれぞれ Serodia AMC および Serodia ATG (間接凝集法) を用いて測定し、100 倍希釈以上を陽性とした。2) 甲状腺機能が正常でかつ甲状腺疾患の既往がない妊婦において、抗甲状腺抗体陽性群 (Group I) および抗甲状腺抗体陰性群 (Group II) の PPTD の発症頻度を比較した。3) Group I のうち PPTD を発症した女性において、その後の橋本病発症と抗甲状腺抗体価との関係を調べた。4) PPTD 非発症群、PPTD 発症群および橋本病発症群の抗甲状腺抗体価を比較した。

統計解析には、Fisher's exact test、Mann-Whitney U test、Wilcoxon signed rank test ( $P < 0.05$ ) を用いた。

結 果

1) 4,022 人のうち、AMC 陽性かつ ATG 陽性は 158 人 (4.0%)、AMC 陽性かつ ATG 陰性は 243 人 (6.0%)、AMC 陰性かつ ATG 陽性は 48 人 (1.2%) であった。3,573 人はいずれの抗体ともに陰性であった。甲状腺疾患の既往は 131 人に認めた。妊娠初期に甲状腺機能異常を認めたのは、いずれかの抗体が陽性であった 449 人のうち 50 人 (11.1%)、抗体陰性者 3,573 人のうち 65 人 (1.8%) であった。

2) 甲状腺疾患の既往がない 3,891 人のうち、妊娠中の甲状腺機能が正常かつ抗甲状腺抗体陽性者は 388 人 (10.0%)、陰性者は 3,503 人であった。妊娠中の甲状腺機能が正常かつ抗体陽性者のうち、産後 1 カ月、3 カ月ともに甲状腺機能評価ができたのは 131 人であった (Group I)。抗体陰性者で同様に評価ができたのは 1,030 人であった (Group II)。Group I の産後 3 カ月における甲状腺機能異常の発症率は 21.3% (28 人/131 人) であり、Group I の産後 1 カ月 (6.9%、9 人/131 人) および Group II の産後 3 カ月 (4.7%、48 人/1,030 人) と比較し高値であった ( $p < 0.05$ )。すなわち、Group I において産後 3 カ月に甲状腺機能亢進の発症頻度が増加していた。

3) Group I のなかで PPTD を発症した 35 人のうち 22 人がその後、甲状腺専門医の診察を受け、6 人 (27.3%) が甲状腺腫をとともなう橋本病と診断され、2 人 (9.1%) が甲状腺機能低下症と診断された。橋本病の診断は産後 4 カ月から 2 年の間になされた。

4) Group I のうち PPTD 発症群 35 人および PPTD 非発症群 96 人の産後 3 カ月における AMC 抗体価は、両群ともに妊娠中および産後 1 カ月と比較し高値であった ( $p < 0.05$ )。また、PPTD 発症群ないし橋本病発症群 6 人における AMC 抗体価は PPTD 非発症群と比較し、妊娠中、産後 1 カ月、産後 3 カ月ともに高値であった ( $p < 0.05$ )。産後 3 カ月における AMC 抗体価が 25,600 倍以上の女性 ( $n=6$ ) は、100-12,800 倍の女性 ( $n=16$ ) に比べ橋本病の発症率 (86.3% vs. 6.3%) が高かった ( $p < 0.01$ )。同様に産後 3 カ月における ATG 抗体価が 1,600 倍以上の女性 ( $n=3$ ) は、100-800 倍の女性 ( $n=19$ ) に比べ橋本病の発症率 (66.7% vs. 21.1%) が高かったが、有意差はなかった。

## 考 察

4,022 人の妊婦を対象とした妊娠初期における抗甲状腺抗体の陽性率は、AMC および ATG とともに陽性が 4.0%、AMC のみ陽性が 6.0%、ATG のみ陽性が 1.2%であった。本研究によって初めて多数の妊婦における ATG の陽性率 (5.2%) が明らかとなった。妊娠中の甲状腺機能異常は抗体陽性者では 11.1%に、陰性者では 1.8%に発症した。このように抗甲状腺抗体陽性者は妊娠中に甲状腺機能異常の発症率が高い。

一般的に PPTD の発症率は 1.1-16.7%と報告されている。また近年、PPTD の 7.2-33% は AMC 抗体が陰性であることが報告された。本研究では AMC だけではなく ATG を含めた抗甲状腺抗体の評価を行い、妊娠中に甲状腺機能が正常でかつ甲状腺疾患の既往がない女性の PPTD 発症率を初めて明らかにした。すなわち、PPTD 発症率は、Group I では産後 1 カ月で 6.9%、産後 3 カ月で 21.3%であった。いずれの抗体がともに陰性の Group II では、それぞれ 5.3%、4.7%であった。Group I の PPTD 発症例のうち 27.3% (6 人/22 人) が産後 4 カ月から 2 年の間に橋本病と診断され、9.1% (2 人/22 人) が甲状腺腫を伴わない甲状腺機能低下と診断された。本研究によってこれらの発症率が初めて明らかにされた。

妊娠中の甲状腺機能が正常な抗体陽性者では、産後 3 カ月に抗甲状腺抗体価の著明な上昇を認めた。これは産後 3 カ月目に甲状腺機能亢進症例が増加するためである。サイトカイン、エストロゲンおよびプロゲステロンなどによって引き起こされる血中の Th1 T-cell から Th2 T-cell への変化および B-cell の減少が、妊娠中における自己抗体価の低下に関与している可能性が考えられる。本研究によって、AMC および ATG 抗体価が高値の場合

に PPTD を発症する危険性が高く、また、PPTD 発症例のうち産後 3 カ月における抗甲状腺抗体価が高値の女性において、その後に橋本病を発症する率が高いことが明らかになった。AMC 抗体価 25,600 倍以上、または ATG 抗体価 1,600 倍以上が橋本病発症の危険因子と考えられる。

以上の結果から、妊娠中の甲状腺機能が正常であっても、抗甲状腺抗体陽性者は少なくとも産後 3 カ月に甲状腺機能を評価すべきであり、PPTD 発症者あるいは抗甲状腺抗体価が高値の場合には、その後の長期にわたる甲状腺機能の継続的な評価が必要であると考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦  
副 査 教 授 寺 沢 浩 一  
副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

## Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy

(妊娠中に甲状腺機能が正常であった女性における産後の甲状腺機能異常)

産後甲状腺機能異常 (PPTD) は、産後の一過性の甲状腺機能亢進または機能低下と定義される。妊娠中の甲状腺機能が正常でかつ甲状腺疾患の既往がない女性の PPTD について検討した報告は稀である。PPTD の頻度を明らかにするとともに、抗甲状腺抗体ならびにその後の橋本病発症との関係を明らかにすることを目的とした。

4,022 例の妊婦を対象に、妊娠初期、産後 1 カ月、産後 3 カ月に乾燥濾紙血液法により甲状腺機能検査 (fT4, TSH) および抗甲状腺抗体価 (AMC, ATG) の測定を行った。

AMC 陽性かつ ATG 陽性は 158 例 (4.0%)、AMC 陽性かつ ATG 陰性は 243 例 (6.0%)、AMC 陰性かつ ATG 陽性は 48 例 (1.2%) であった。3,573 例はいずれの抗体ともに陰性であった。甲状腺疾患の既往を 131 例に認めた。妊娠初期に甲状腺機能異常を認めたのは、いずれかの抗体が陽性であった 449 例のうち 50 例 (11.1%)、抗体陰性者 3,573 例のうち 65 例 (1.8%) であった。

甲状腺疾患の既往がない 3,891 例のうち、妊娠中の甲状腺機能が正常かつ抗甲状腺抗体陽性は 388 例、陰性は 3,503 例であった。妊娠中の甲状腺機能が正常かつ抗体陽性のうち、産後 1 カ月、3 カ月ともに甲状腺機能評価ができたのは 131 例 (Group I) であった。抗体陰性で同様に評価ができたのは 1,030 例 (Group II) であった。Group I の産後 3 カ月における機能異常の発症率は 21.3% であり、Group I の産後 1 カ月 (6.9%) および Group II の産後 3 カ月 (4.7%) と比較し有意に高値であった。Group I において産後 3 カ月に機能亢進の発症頻度が増加していた。Group I のなかで PPTD を発症した 35 例のうち 22 例がその後長期にフォローされ、6 例 (27.3%) が甲状腺腫をとともなう橋本病と、2 例 (9.1%) が甲状腺機能低下症と診断された。Group I のうち PPTD 発症群 35 例および PPTD 非発症群 96 例の産後 3 カ月における AMC 抗体価は、両群ともに妊娠中および産後 1 カ月と比較し有意に高値であった。また、PPTD 発症群ないし橋本病発症群における AMC 抗体価は PPTD 非発症群と比較し、妊娠中、産後 1 カ月、産後 3 カ月ともに有意に高値であった。産後 3 カ月における AMC 抗体価が 25,600 倍以上の女性は、100-12,800 倍の女性に比べ橋本病の発症率 (86.3% vs. 6.3%) が有意に高かった。同様に産後 3 カ月における ATG 抗体価が 1,600 倍以上の女性は、100-800 倍の女性に比べ橋本病の発症率 (66.7% vs. 21.1%) が

高かい傾向を示した。

本研究によって初めて多数の妊婦における ATG の陽性率 (5.2%) が明らかとなった。妊娠中の機能異常は抗体陽性では 11.1% に、陰性では 1.8% に発症した。AMC だけではなく ATG を含めた抗体の評価を行い、妊娠中に甲状腺機能が正常でかつ甲状腺疾患の既往がない女性の PPTD 発症率を初めて明らかにした。抗体価が高値の場合に PPTD を発症する危険性が高く、また、PPTD 発症例のうち産後 3 カ月における抗体価が高値の女性において、その後に橋本病を発症する率が高いことが、本研究によって明らかになった。

以上の結果から、妊娠中の甲状腺機能が正常であっても、抗体陽性者には少なくとも産後 3 カ月にわたり甲状腺機能を評価すべきであり、PPTD 発症例あるいは抗体価が高値の場合には、長期にわたる甲状腺機能の継続的な評価が必要であると考えられる。

公開発表にあたり、副査の寺沢教授から、研究対象から多胎妊娠を除外した理由、甲状腺機能異常の産後発症と妊娠前の要因との関係について、主査の小林教授からは抗体陰性者が産後に機能異常を呈する機序、産後 3 ヶ月で機能異常を呈した 22 例のうち 14 例がその後の検討で正常化した機序、GTH の発症と本研究成績との関係、妊娠経験のない一般女性集団での機能異常の発症頻度などについて質問があった。また、副査の藤本教授からは、抗体陽性者で産後機能亢進が増加する理由、ATG のみの陽性と産後の機能異常とくに橋本病発症との関係、産後 1 ヶ月での検査のコスト面からの意義、産後の機能低下の発症機構などについて質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例の統計学的解析結果、文献的情報などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、妊娠中に甲状腺機能が正常であった妊婦における産後甲状腺機能異常発症の実態を明らかにし、甲状腺抗体の関与を解析しえた本研究の成果を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。