

本スライドの主旨は妊娠の際に色々な甲状腺の自己抗体が胎盤を通して胎児に移行する可能性を説明しています。

煩雑になっていきますがご理解下さい。

代表的な甲状腺検査を示します。

総サイロキシン (T₄)

トリヨウ素サイロニン (T₃)

遊離サイロキシン (FT₄)

遊離トリヨウ素サイロニン (FT₃)

サイログロブリン (Tg)

抗サイログロブリン抗体 (TgAb)

抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb)

TSH レセプター抗体定量 (TRAb 定量)

TSH 刺激性レセプター抗体 (甲状腺刺激抗体: TSAb)

サイロキシン結合グロブリン (TBG)

甲状腺刺激ホルモン (TSH)

甲状腺ホルモンの代表はFT4です。

甲状腺刺激ホルモンのTSHとはシーソーの関係です。甲状腺機能低下症ではFT4が低下しているのでTSHが高くなります。

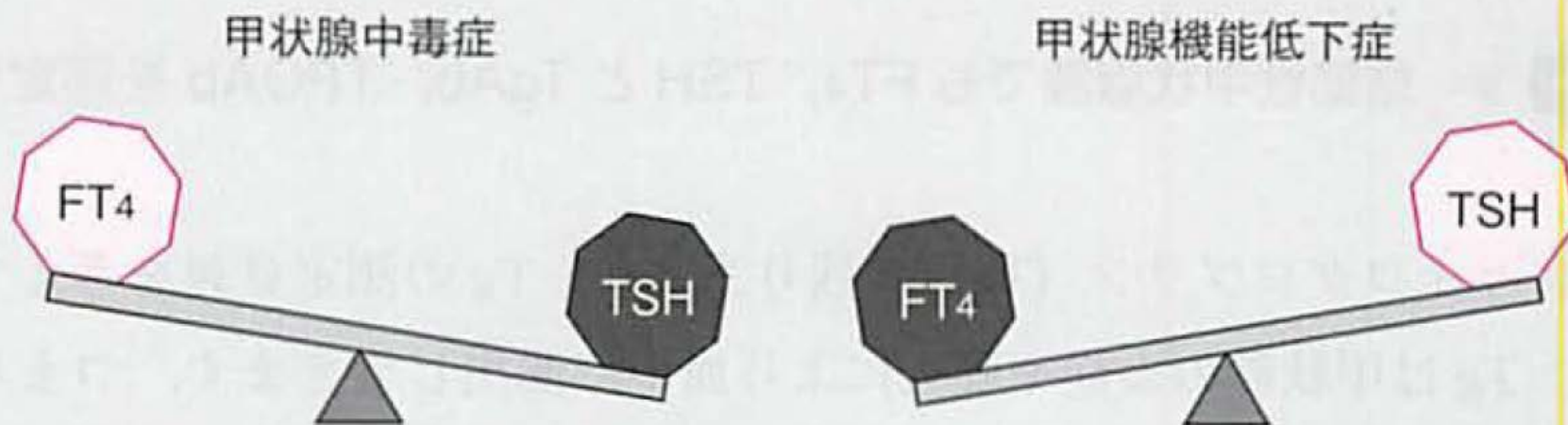


図5 ■ FT4 と TSH の因果な関係

妊娠初期に念頭に置くべきことは、GTH (gestational transient hyperthyroidism；妊娠一過性甲状腺機能亢進症) の存在である⁴⁾。FT₃、FT₄ が基準値で TSH が低値を示すごく軽度の甲状腺機能亢進症、すなわち潜在性甲状腺機能亢進症も含めると、全妊婦の 15～25% にみられる。原因は hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン) の甲状腺刺激作用によるもので、ほとんどは妊娠中期には軽快するが、妊娠に伴って FT₃、FT₄ が低めになっても TSH が低値であることがあり、2 次性の低下症を思わせることもある⁴⁾。

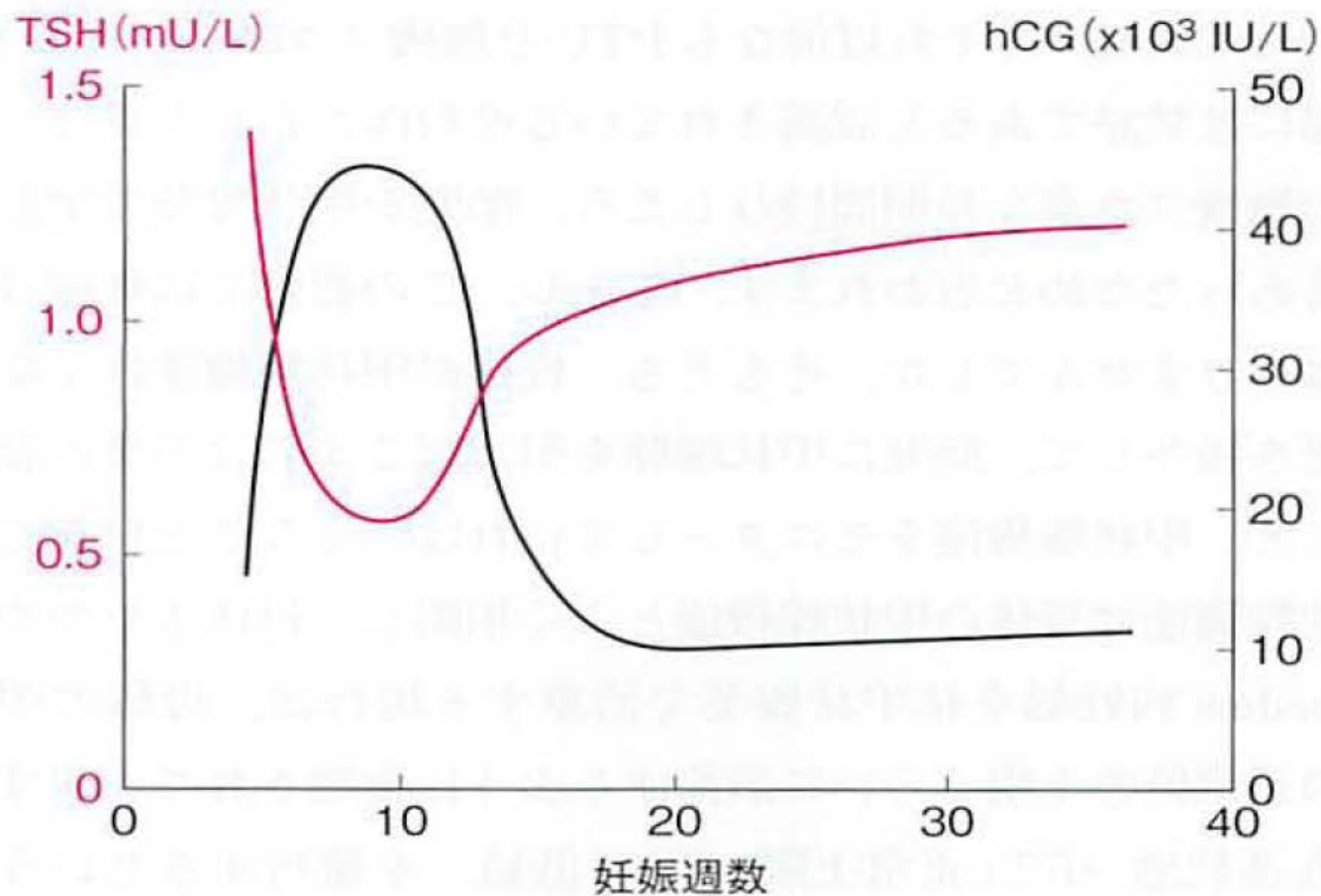


図 24 ■ 妊娠中の甲状腺機能

妊娠初期では胎盤のhCGの甲状腺ホルモン様の作用によりTSHが低下している。しかしFT4は基準値である。

豆知識

TSH

TSH は下垂体前葉の TSH 産生細胞（サイトロローフ）から分泌される。 α と β の 2 つのサブユニットからなる糖蛋白で、 α サブユニットは LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）や hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）と共通である。このため、妊娠時の高濃度の hCG は TSH 受容体を交叉刺激し、妊娠一過性甲状腺機能亢進症を引き起こす。TSH には若干の日内変動がある。午前 3 時に最高値 $2.2 \mu\text{U/mL}$ 、午後 3 時に最低値 $1.4 \mu\text{U/mL}$ になる。しかし、FT₄ はほとんど変動しない。

(2) 甲状腺機能低下症：原因は何であれ対応は同じであり、鑑別の必要な場合はほとんどない。ただ1つ知る必要がある甲状腺機能低下症は、TBAb（thyroid stimulation blocking antibody：甲状腺刺激抑制抗体）によるものである。患者は機能低下の程度が著しく、甲状腺腫が目立たない。TBAbの濃度がきわめて高い例では胎児の機能も低下し、生後はこの抗体が消失するまで甲状腺ホルモンの補充が必要となる。このことは妊娠中の母体のTRAb値から判断できる^{3,5)}。

TRAbとTBAbは同じもの。上の記載はTBAbが保険適応でないので、代わりにTRAbを測定しようとの意味です。

多数例から抽出した軽い T_4 不足の妊婦では、
児に発達の遅れがみられ、少数例を対象とした
臨床成績ではいかに著しい不足があっても問題
がないという矛盾した結果を生じた原因として
最も有力なのはヨード摂取量の違いである。常
にヨードが充足しているわが国と異なり、海外
はヨード不足が解消されたとされる地域でもな
お約 10% 前後あるいはそれ以上の人々で不足
しているとの報告がいくつも出されてきた。
ヨード不足は妊婦の T_4 不足の原因になること
が知られており、そうした地域に住む多数の妊
婦から抽出するとヨード不足による T_4 不足の
者が対象に含まれる可能性は十分ある。その場
合には、胎児の甲状腺内ヨード貯蔵量の減少、
母乳中のヨードの不足を生じ、その結果甲状腺
ホルモンが脳の発達に最も必要とされる乳児期
に、子ども自身が産生する甲状腺ホルモンが不
足することになる²⁾。

ウ病（Graves 病）に伴う経胎盤的な刺激型抗体（TRSAb）により新生児に甲状腺機能亢進をきたし、症状がみられる（表 2）。母体の TRSAb がきわめて高いと起こりやすいが、バセドウ病合併妊娠の 2% にみられる¹⁾。罹患している母が内服している抗甲状腺薬の影響により症状の発現は生直後より遅れてみられ、薬の影響がなくなる生後 3～4 日以降にみられることが多い。また、母体に抑制型抗体（TRBAb）が存在すると、症状の発現に数週間を要することがある。

Ⅲ TSH レセプター抗体強陽性の 甲状腺機能低下症を有する 母体の胎児・新生児

母体の TRBAb によって発症する一過性甲状腺機能低下症は母体の治療によって児の予後が決定される重要な疾患である。その発生頻度は、10 万新生児に 1 人との海外の報告がある²¹⁾。松浦は母体の原血清を希釈し、TRAb (コスミックⅢ[®]) 値を 50% まで落とすのに 30~50 倍以上の希釈を要した例で発症したと報告している²²⁾。母親が妊娠中に未治療、ないしは不適切な治療で甲状腺機能低下症の状態にあると児の精神運動発達は障害される²³⁾。甲状腺機能低下症は胎盤経由で移行した TRBAb によるので、その抗体の消失とともに通常 6~9 カ月のレボサイロキシン治療を必要とする²⁴⁾。

TSH レセプター抗体強陽性の場合、TSH レセプター抗体は多様性に富み刺激・抑制を含めたポリクローナル抗体が混在していると考えられる²⁵⁾。TRAb 活性の強い甲状腺機能低下症の母親の児に、新生児一過性甲状腺機能亢進症が発症することや生後低下から亢進に移行する症例も経験されており、必ずしも母体の甲状腺機能と児の甲状腺機能が一致しないこともある。TSH レセプター抗体強陽性母体から出生した新生児の甲状腺機能には、出生時正常な場合でも少なくとも生後 1 カ月は留意が必要であろう。

TRAb は多種類の複合物のために、刺激する TSAb とブロックして抑制的に働く TRBAb が混ざっていることがあります。甲状腺機能低下症ではこの TRBAb が多い事で生じます。

つまりこの TRBAb が胎盤を通過して胎児に移行している場合は胎児は機能低下となっており、逆に低下症なのに母体が TRAb が高い時は、これが胎盤を通過して、胎児は機能亢進の状態になっているかもしれません。つまり、どちらに振られているか分かりません。

事前に母体が機能低下症ならば TRAb を測定してリスク管理する必要があります。

TRGAb が測定できれば良いのですが保険適用になっていません。

よってガイドラインでは自己抗体の TPO を測定する事を勧奨しています。

- 抗甲状腺自己抗体が存在することは甲状腺に自己免疫による異常があることを示すもので、Tg、TPO、TSH受容体に対する自己抗体の測定が日常臨床に用いられます。
- Tg、TPOに対する抗体の測定には凝集反応を利用するもの(TGPA、MCPA)とイムノアッセイによる高感度測定(TgAb、TPOAb)があります。感度、定量性に優れるため後者が用いられることが多いのですが、コストを考えれば凝集反応で十分な場合があります(※138頁表1)。
- TSHあるいは抗TSH受容体モノクローナル抗体(M22)の結合阻害活性の測定によって示される抗TSH受容体抗体を通常TRAbと呼んでいます(図1)。このTRAbはM22がTSH受容体に結合するのを阻害しますが、実際に甲状腺細胞を

甲状腺機能亢進症は自己抗体のTRAbが多いことによって刺激されて、甲状腺ホルモンが分泌されます。

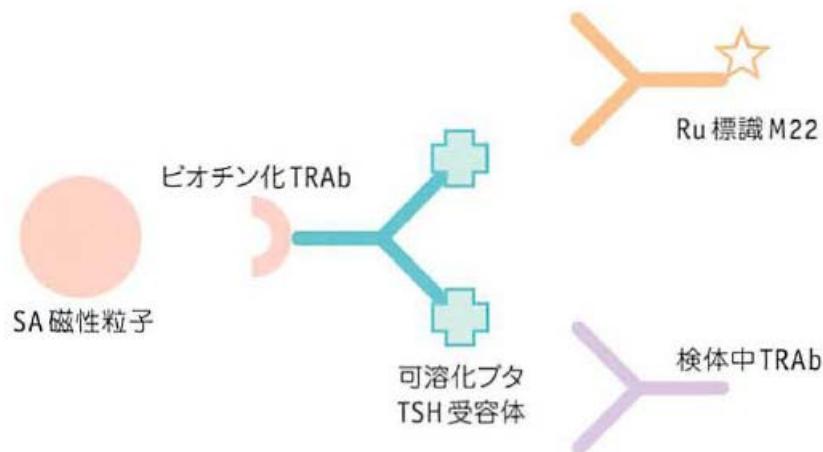


図1 ▶ TRAb (第3世代) の測定原理

ブタTSH受容体とルテニウム(Ru) 標識抗TSH受容体モノクローナル抗体(M22) を用い、検体中のTRAbとRu 標識M22の競合する状態で抗原抗体反応させた後、ストレプトアビジン磁性粒子と反応させてB/F分離し測定する。

TRAbは必ずしも刺激して甲状腺ホルモンを分泌亢進しているとは限りません。TRAbが含まれているかもしれないからです。その点ではTSAbがハッキリします。しかし検査の感度はTRAbの方が高いようですので最初にはTRAbを測定します。

刺激して甲状腺ホルモンを産生するかどうかはわかりません。一方、甲状腺刺激活性を測定して求められるものをTSAbと言います(図2)。つまり、培養ブタ甲状腺細胞に患者血清を加え甲状腺ホルモン産生に導くcAMPを測定します。cAMPの増加が強いとTSAbの活性は強いわけです。

□→ なお、TRAbとTSAbを同じ月に検査を行っても保険診療上は1項目しか認められませんので注意が必要です。



図2 ▶ 甲状腺刺激活性を測定して求められるTSAb

TRAb と TSAb

抗 TSH 受容体抗体には、試験管内で TSH と TSH 受容体の結合阻害活性を測定する TRAb (TBII) と、培養細胞に添加してサイクリック AMP 産生を測定し、抗体自体の刺激活性を測定する TSAb がある。TRAb では、阻害型抗 TSH 受容体抗体 (TSBAbs: 甲状腺機能低下症を引き起こす) をも合わせて検出するため、理論的には刺激型のみ検出する TSAb が理想的であるが、TSAb はバイオアッセイであるために変動幅が大きいのが弱点である。キットの添付文書では± 35%の変動が許容されている。基準値の上限は 180%であるが、+ 35%を考慮すると 243%まで正常になる。未治療 Basedow 病における陽性率は、TRAb が 98%、TSAb が 94%であったが、臨床的に Basedow 病ではない症例での陽性率、すなわち TSAb の偽陽性率は 30%以上あった (自験データ)。両方測定すればよいのだが、保険では1カ月にいずれか一方しか認められていない。最近では TRAb の迅速キットが普及してきたこともあって、ますます TSAb の出番が減ってきた (ヤマサさん、ゴメンナサイ)。TSAb アッセイは現在さらに改良中とのこと。

●甲状腺中毒症を疑うとき(表2)

- 最も頻度の高いバセドウ病と抗甲状腺薬が適応にならない無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎などの破壊性甲状腺中毒症とを鑑別することが重要です。
- 典型的な眼所見があるときはバセドウ病の可能性が高くなりますが、そうでなければ破壊性甲状腺中毒症の1つである無痛性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別にTRAbが必要です。
- TRAbが陰性の場合は放射性ヨード摂取率を測定するか、または抗甲状腺薬を投与せずに経過を観察して診断することになります。
- TRAbの測定法は改良されてきており、第3世代の測定系²⁾では感度、特異度とも十分ですが、稀には偽陽性、偽陰性があります。

表2 ▶ 抗TSH受容体抗体によるバセドウ病と破壊性甲状腺中毒症(無痛性甲状腺炎・亜急性甲状腺炎)との鑑別(自験例385例)

	カットオフ値	感度	特異度
TRAb(第3世代)	2.0IU/L	95.5%	98.6%
TRAb(第2世代)	15%	96.7%	95.8%
TSAb	180%	80.3%	97.2%

TRAb(第3世代):「エクルーシス試薬TRAb®」(ロシュ・ダイアグノスティックス)

TRAb(第2世代):TSHレセプター抗体CT「コスミック®」(コスミックコーポレーション)

TSAb:TSAbキット「ヤマサ®」(ヤマサ醤油)

●甲状腺眼症を疑うとき

- 眼症の臨床経過とより相関の高いのはTSAbです。重症の眼症ではTSAbが強陽性のことが多く、眼症治療後の再燃はTSAb高値が持続する例に多いようです。

●バセドウ病治療中の経過観察

- TRAbは抗甲状腺薬治療の効果をみる指標になります。TRAbが順調に低下する

●甲状腺機能低下症を疑うとき(表1)

- 甲状腺の手術歴や放射性ヨード治療歴がなければ、甲状腺機能低下症の原因の大部分が橋本病です。橋本病はびまん性甲状腺腫を示すことが多いので触診所見から疑うことは可能ですが、その診断根拠としてTgAb、TPOAbの陽性を示すことが必要です。高感度の測定法においても偽陰性があるので、陰性であっても橋本病を除外することはできません¹⁾。
- TgAbはTPOAbに比べて陽性率が高く、TPOAb高値は機能低下症への移行の予知因子であると報告されています。また、触診で明らかにわかるような橋本病では凝集反応、特にMCPAでも診断可能なことが多いと思われます。

表1 ▶ 手術で得られた甲状腺組織における橋本病の病理所見の有無を基準としたTgAb、TPOAbの診断精度(自験例621例)

	感度	特異度	正診率
TgAb	85.0%	97.6%	94.4%
TPOAb	47.5%	98.9%	85.7%

TgAb: Eテスト「TOSOH」Ⅱ (TgAb)* (東ソー)

TPOAb: Eテスト「TOSOH」Ⅱ (TPOAb)* (東ソー)

●びまん性甲状腺腫に触れるとき

- 甲状腺機能が正常でびまん性甲状腺腫を示す場合も橋本病が疑われますので、TgAb、TPOAbを測定します。

●Tgを測るとき

- 甲状腺がん術後の経過観察などでTgを測定する場合に、Tgに対する自己抗体が血清中にあれば測定系に干渉してTg値が見かけ上低値を示すので、TgAbを確認する必要があります。

妊娠の場合を示します。

症例は寛解に至りやすく、不規則に変動する症例、高値が持続する例では寛解に至りにくいとされています。

- ☐— 薬物中止時の TRAb は再燃の予測には役立たないとされますが、陰性のほうが再燃しにくく高値であれば再燃のリスクが高い傾向があります³⁾。

●バセドウ病の妊婦

- ☐— 高濃度の TRAb が胎盤を通過すると新生児にバセドウ病を発症します。妊娠後期の母体 TRAb 測定は新生児バセドウ病を予知するために有用です。

●甲状腺腫を伴わない甲状腺機能低下症

- ☐— 甲状腺が萎縮している症例の中に TSBAb が原因である症例があります。この TSBAb は TSH による cAMP の増加作用を抑制する働きがあり、阻害型 TSH 受容体抗体、ブロッキング抗体とも呼ばれます。
- ☐— TSBAb の測定は保険適用ではありませんので、一般臨床では測定しにくいのですが、妊婦に TSBAb の存在が疑われるときは新生児の甲状腺機能低下症を予知するために測定が必要です。

- レボチロキシンを起床時ないし朝食後に分1で投与することが多いのですが、眠前に分1で投与したほうが吸収はよくなります¹⁾。したがって、食事や他の内服薬(表2)の影響などで吸収が不十分と考えられる場合には、眠前に分1で投与します。また、内服を忘れた場合は、気づいた時点で内服すればよいと説明します。
- TSHが高値の場合はレボチロキシンを増量し、低値の場合は減量します。TSH値の評価は、レボチロキシンの量を変えて1カ月以上経ってから行います。維持量が決まれば、TSHの検査は6カ月に1回でよいでしょう。
- 妊娠中は甲状腺ホルモンの必要量が増加するので、妊娠が判明した時点でレボチロキシンの量を30%増量し、その後、妊娠初期はTSHが $2.5 \mu\text{IU/mL}$ 未満、妊娠中期・後期はTSHが $3.0 \mu\text{IU/mL}$ 未満になるように調節します²⁾。

- 国際ガイドラインでは妊娠時はより厳密にコントロールすべきとされており、潜在性甲状腺機能低下症の場合にも速やかに治療を開始して妊娠3カ月まではTSHを $2.5 \mu\text{IU/mL}$ 未満に、それ以降においては $3.0 \mu\text{IU/mL}$ 未満に是正すべきとされています。

豆知識

妊娠中のFT₄の基準値

16週まで: 0.9 ~ 1.9ng/dL

16週以降: 0.5 ~ 1.3ng/dL

ただし、現行のアッセイキットによるもので、真の値（平衡透析法）とは異なる。