

妊娠中に甲状腺摘出と血漿交換を必要とした重症 Basedow病合併妊娠の1例

著者	井上 結貴, 堀越 義正, 福地 千恵, 松本 智恵子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	9
号	1
ページ	37-44
発行年	2020-03
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003689

妊娠中に甲状腺摘出と血漿交換を必要とした

重症 Basedow 病合併妊娠の 1 例

A Case of Pregnancy with Severe Graves' Disease Requiring Thyroidectomy and Plasmapheresis during Pregnancy

浜松医科大学産婦人科

井上結貴、堀越義正、福地千恵、松本智恵子、幸村友季子、磯村直美、内田季之、鈴木一有、伊東宏晃

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

Yuki INOUE, Yoshimasa HORIKOSHI, Chie FUKUCHI, Chieko MATSUMOTO, Yukiko KOUMURA, Naomi ISOMURA, Toshiyuki UCHIDA, Kazunao SUZUKI, Hiroaki ITOH

キーワード : Pregnancy, Graves' disease, Fetal hyperthyroidism, Thyroidectomy, Plasmapheresis

【概要】

Basedow 病合併妊娠では、抗甲状腺薬による甲状腺ホルモンの安定化が重要であるが、なかには治療に難渋して重篤化する症例が存在する。今回、病勢コントロールが不良の重篤な Basedow 病合併妊娠に対して緊急甲状腺全摘術を行い、さらに続発した胎児甲状腺機能亢進症に対して血漿交換を行った症例を経験した。

治療抵抗性の重篤な Basedow 病を合併した 32 歳の 3 回経産婦において気道が狭窄するほど甲状腺が腫大したため、妊娠 26 週 3 日に甲状腺全摘術を施行した。術後、胎児に心不全をともなう甲状腺機能亢進症が発症し、抗甲状腺薬とジゴキシンの内服でも改善しないため、経胎盤移行する抗甲状腺受容体抗体 (Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody; TRAb) を除去する目的で、3 回の血漿交換を行った。TRAb 値は著明に低下し、胎児甲状腺機能亢進症は改善した。

Basedow 病合併妊娠において胎児適応で血

漿交換を行った報告は過去に無く、侵襲性の高い処置であるが、胎児甲状腺機能亢進症の治療の一助になったと考えられる。

【Abstract】

Some cases of gestational Graves' disease may be severe and resistant to treatment. In this study, we report our patient who underwent urgent total thyroidectomy to treat poorly controlled, severe gestational Graves' disease, and subsequently required plasma exchange (PE) to treat secondary fetal hyperthyroidism.

The patient was a 32-year-old para 3 woman. She developed Graves' disease, which required total thyroidectomy at 26 weeks and 3 days of gestation because the thyroid gland had enlarged to the point of causing airway narrowing. Hyperthyroidism with heart failure was observed in the fetus

following surgery; therefore, PE was performed 3 times to remove the transplacental thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb). The TRAb value remarkably decreased, and the fetal hyperthyroidism improved.

To our knowledge, no study has reported a case of PE for fetal indications to treat Graves' disease. Although PE is very invasive, we believe that it helped to treat the fetal hyperthyroidism.

【緒言】

Basedow 病に代表される甲状腺疾患は妊娠可能年齢の女性に好発する。Basedow 病合併妊娠では、非妊時と同じく抗甲状腺薬による甲状腺ホルモンの安定化が重要であるが、なかには病勢コントロールが非常に困難な症例が存在する。今回、母体に窒息リスクをもたらすほどの巨大な甲状腺腫をともなう重篤な Basedow 病合併妊娠に対して、緊急に甲状腺全摘術を行い、さらに続発した胎児甲状腺機能亢進症に対して自己抗体の除去を目的とした血漿交換を行い、母児ともに良好な転帰をたどった 1 例を報告する。

【症例】

症例：32 歳、4 妊 3 産 (21、23、25 歳時)
 既往歴：28 歳時に子宮頸部高度異形成に対して円錐切除術を施行
 現病歴：31 歳時に近医で Basedow 病と診断されたが、通院を自己中断していた。今回自然妊娠し、Basedow 病合併妊娠のため妊娠 12 週 5 日に当院内内分泌内科に、妊娠 14 週 6 日に当科に紹介された。巨大な甲状腺腫を認め、甲状腺

ホルモンの各検査値は、FT3 5.9 pg/mL (基準値 2.3-4.0 pg/mL)、FT4 0.4 ng/dL (基準値 0.9-1.7 ng/dL)、TSH <0.01 μ U/mL (基準値 0.50-5.00 μ U/mL) と甲状腺機能亢進を示し、抗甲状腺受容体抗体 (Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody; TRAb) は 370 IU/L (正常値 2.0 IU/L 未満) と著明に高値であった。甲状腺クリーゼや胎児の甲状腺機能障害をきたすリスクが高いと考え、早急に治療を開始した。極量以上のチアマゾール (methimazole; MMI) (80 mg) とヨウ化カリウム (100 mg) を併用したが、病勢コントロールは非常に不良であった。甲状腺がさらに腫大して呼吸困難が出現したため、妊娠 25 週 6 日に緊急入院した。

入院時現症：身長 150 cm、体重 70.2 kg、体温 36.8°C。脈拍 113 bpm、整。血圧 123/79 mmHg。SpO₂ 97% (室内気)。

母体の甲状腺は著しく腫大しており、頸部の屈曲が不能なほどであった (図 1)。安静時の酸素化は保たれていたが、会話時や労作時に喘鳴が出現し、就寝中の SpO₂ は 80% 台にまで低下した。



図 1 入院時の母体の頸部

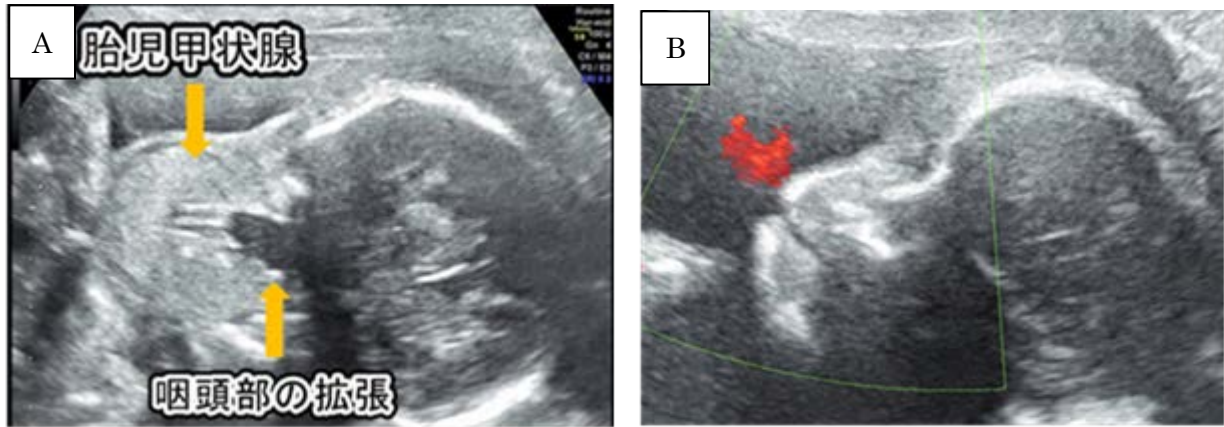


図2 胎児超音波画像 A: 入院時の胎児甲状腺腫 (冠状断) B: 胎児が羊水を吐き出す瞬間

腹部超音波検査では胎児に甲状腺腫 (3.2 × 1.9 cm、甲状腺周囲径 12.3 cm) を認めた (図 2-A)。また羊水を口腔より吐き出す様子と (図 2-B)、羊水インデックス 32 cm と羊水過多があり、甲状腺腫による嚥下障害が考えられた。また子宮頸管長は 22 mm と短縮しており、過去の円錐切除と腹部増大による切迫早産の影響が考えられた。

入院後経過：高度の気道狭窄による致死的な呼吸困難と甲状腺クリーゼの危険性が高く、母体救命のために、妊娠 26 週 3 日に緊急甲状腺全摘術を施行した。挿管困難が予測されたため、経皮的心肺補助装置を導入のもと、覚醒下で気管挿管した。胎児も同じく甲状腺腫による挿管困難が予測されたが、手術時点で EXIT (ex utero intrapartum treatment) の適応はなく、出生後の蘇生は非常に困難と判断し、母体救命を優先して術中の胎児観察は行わなかった。手術時間は 4 時間 30 分、摘出した甲状腺は 450 g であった (図 3)。術後は ICU で管理し、手術翌日に抜管後 ICU を退室した。胎児の状態は術後も well-being にあり安定していた。

術後より FT3・FT4 値は著明に改善し、術後甲状腺機能低下症の予防のためレボチロキシ

ンナトリウム水和物の内服を開始した。母体の状態は安定した一方で、胎児に関しては、胎児心拍数基線が徐々に上昇し、妊娠 27 週 1 日より胎児頻脈 (170-180 bpm) を呈した。母体 TRAb の胎盤移行による胎児甲状腺機能亢進症と診断し、MMI の内服を再開したが、内服開始後も胎児頻脈は改善せず、くわえて心嚢水と三尖弁逆流が出現した。胎児心不全による非免疫性胎児水腫の発症を危惧し、ジゴキシンの服用を追加し、胎児への TRAb の移行を可及的に阻止するため、血漿交換による抗体除去を行う方針とした。妊娠 27 週 6 日より、ジゴキシンの服用と二重濾過膜血漿交換 (Double Filtration Plasmapheresis; DFPP) を開始した。



図3 摘出した甲状腺

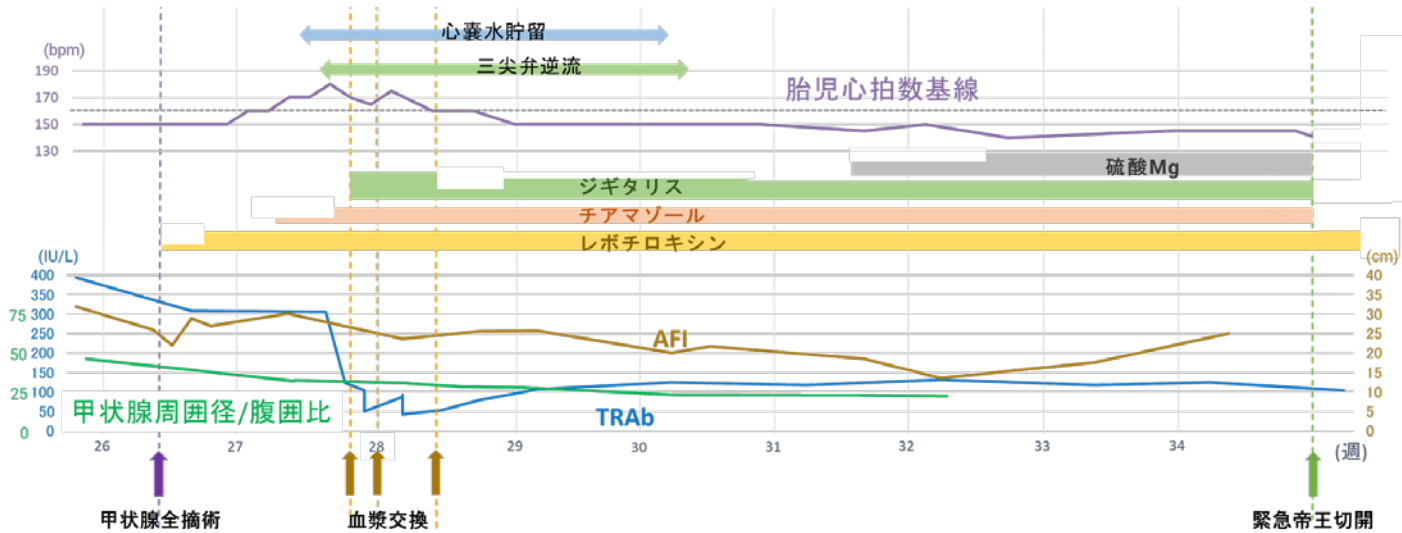


図4 入院後の経過図 TRAb; Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody, AFI; Amniotic Fluid Index



図5 出生後の児の頭頸部外観



図6 出生児の甲状腺超音波像

また同時にフィブリノゲンが減少したため新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma; FFP) を投与した。TRAb 10 IU/mL 以下を目標にしたが、3 回目の DFPP 終了後の FFP 投与時に顔面掻痒感と発赤をきたしたため、DFPP を中止した。結果的に TRAb は DFPP 前の 306 IU/mL から 53.0 IU/mL まで低下し、再上昇後も約 100 IU/mL 前後で推移した。DFPP 後より胎児頰脈は改善し、三尖弁逆流や心嚢水は徐々に消失した。しかし TRAb は依然高いため、ジゴキシンは血中濃度と母体の副作用に注意して継続した。胎児甲状腺腫はほぼ著変なかったが、胎児の発育にともなって相対的に縮小し、嚥下

障害が改善したことで羊水量は正常化した。妊娠 30 週 4 日に撮影した胎児磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) では気道狭窄は明らかではなかった。

妊娠 34 週 6 日に陣痛発生したため、甲状腺腫による胎児反屈位の適応で緊急帝王切開を施行し、体重 2012 g、Apgar スコア 1 分値 7 点・5 分値 8 点の男児を娩出した。新生児科医師に加え、挿管困難による緊急気道切開に備えて小児外科医師の立ち会いのもと出生し、手術台上で第一啼泣がみられ、速やかに気管挿管された (図 5)。出生児の甲状腺は周囲径 10.6 cm と腫大していた (図 6)。血液検査所見は、

FT3 2.5 pg/mL、FT4 1.0 ng/dL、TSH 1.64 μ U/mLと正常範囲であり、TRAbは82.5 IU/Lと高値であった。日齢3よりTSH値が低下し、FT3・FT4値が上昇したため、甲状腺機能亢進症と診断してMMIの投与を開始した。経過は良好であり、児は日齢37に退院した。退院後も発育・発達は順調である。

【考察】

Basedow病に代表される甲状腺疾患は妊娠可能年齢の女性に好発するため、甲状腺疾患合併妊娠の頻度は1000妊娠中5例と稀ではない¹⁾。妊娠中も継続して甲状腺機能の管理が必要であるが、なかには本症例のように原疾患のコントロールが困難な症例が存在する。治療に難渋し、母児ともに非常に重篤であった本症例では、妊娠中の甲状腺全摘術と血漿交換を中心とした集学的治療が、母体のBasedow病のコントロールや胎児の状態の改善に寄与したと考えられた。本論文では、治療抵抗性のBasedow病に対する妊娠中の甲状腺全摘術と、血漿交換療法の2点を主に考察する。

はじめに、治療抵抗性のBasedow病と甲状腺摘出について述べる。妊娠中のBasedow病においては、未治療であったり不適切な治療がなされたりした場合、母体のうっ血性心不全や子癇・胎児発育不全・子宮内胎児死亡のリスクが上昇する¹⁾。そのため、Basedow病合併妊娠では甲状腺機能を正常に保つために抗甲状腺薬の内服により治療するが、抗甲状腺薬に対するアレルギーや無顆粒球症などの副作用で使用できない場合や、本症例のように内服による病勢コントロールが困難な場合がある。病勢コントロールが不良なBasedow病のなかには、適切な内服加療により血中FT4濃度が低下して

も、FT3高値が遷延するT3優位型Basedow病という病態がある。これは、抗甲状腺薬の内服では病勢のコントロールが困難であることや、TRAbの高値や著明な甲状腺腫大を示す点が特徴である²⁾。本症例はTRAbが異常高値を示し、ヨウ化カリウムとMMIを極量以上投与しても病勢コントロールが不良であり、甲状腺腫が増悪したことから、T3優位型Basedow病の診断基準と合致した。よって、本症例では内服加療への反応が期待できないこと、著明な甲状腺腫大による母体の窒息の危険性が懸念されたことから、甲状腺全摘術を選択した。

Basedow病の治療において、抗甲状腺薬の内服によって病態が改善しなかったり無顆粒球症などの副作用が出現したりした場合には、放射線ヨード療法や手術療法が選択肢となる。放射線ヨード療法は、妊娠中は禁忌であるため、妊婦の難治性Basedow病に対しては手術療法が選択される。妊娠第1三半期での甲状腺摘出は流産のリスクが増加するため、妊娠第2三半期での実施が推奨されている^{3,5,6)}。甲状腺摘出後の甲状腺クリーゼの予防のために、手術前に甲状腺機能の是正が必要であり、あらかじめ無機ヨードの投与が行われることがある^{5,7)}。

Basedow病により妊娠中に甲状腺を摘出した過去の報告例を表1に示す。2000年から2018年の期間でPub Medにより“Graves' disease”、“pregnancy”、“thyroidectomy”もしくは“fetal Graves' disease”、“thyroidectomy”、医中誌Webにより“Basedow病”、“妊娠”、“甲状腺全摘術”で検索した。山下⁴⁾とEkiz⁸⁾の報告は甲状腺全摘術症例であるが、ほかは甲状腺全摘術である。甲状腺全摘術は甲状腺の残置量が多いと再発の可能性があるため、全摘術が選択されることが多い¹⁰⁾。TRAb値は

表1 妊娠中に甲状腺を摘出した過去の報告例

報告者	手術時期 (週)	術前の		適応	甲状腺機能	
		抗甲状腺受容体抗体			胎児	新生児
伊東 ³⁾	32	TRAb	18.9 IU/L	内服でコントロール困難	NR	低下
伊東 ³⁾	35	TRAb	4.6 IU/L	MMI で無顆粒球症	NR	正常
山下 ⁴⁾	14	TBII	61.3%	PTU で ANCA 関連血管炎	NR	NR
Cho YY ⁵⁾	28	TBII	61%	PTU で無顆粒球症	NR	症状なし
Davison S ⁶⁾	14	TBII	55%	PTU で無顆粒球症	NR	NR
Murji A ⁷⁾	35	TRAb	6.6 IU/L	PTU で無顆粒球症	症状なし	症状なし
B.Ekiz Bilir ⁸⁾	20	TRAb	42.5 IU/L	PTU で血管性浮腫	症状なし	症状なし
大西 ⁹⁾	27	TRAb	2.23 IU/L	内服でコントロール困難	頻脈	正常
本症例	26	TRAb	306 IU/L	気道閉塞のリスク	頻脈	正常

TRAb; Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody, TBII; TSH-binding inhibitory immunoglobulin,

MMI; Methimazole, PTU; Propylthiouracil, NR; 報告なし

甲状腺摘出前の記載はあるが摘出後の記載は少なく、胎児の甲状腺腫や頻脈などの胎児甲状腺機能を反映する症候に関する記載もほとんどみられなかった。多くの症例は薬剤の副作用により抗甲状腺薬の継続が困難となったため手術を選択しており、薬剤による病勢コントロールが不良のため手術が施行されたのは3例であった。それでもTRAbの著しい高値例や、気道狭窄が懸念されるほどの巨大な甲状腺腫をきたした例はなく、本症例は近年でも最重症例の報告と考えられる。今回は大きな合併症なく甲状腺を摘出することができたが、妊娠初期より甲状腺機能の正常化を早急に目指したがコントロールできず、結果的に母児ともに重篤な状態に陥ったことを考えると、母体適応による人工妊娠中絶や、より早期の段階で甲状腺摘出を考慮してもよかったかもしれない。

次に、胎児甲状腺機能亢進症と血漿交換療法について述べる。Basedow病合併妊娠では胎児甲状腺機能亢進症の発症リスクがある。これは母体のTRAbが胎盤を通過して胎児甲状腺

を刺激することが原因である。TRAb値が高いほど発症リスクは高くなり、TRAb値が正常上限の3倍以上の場合は、慎重な胎児評価が求められる^{11,12)}。また妊娠中に甲状腺を摘出すると、TRAbの標的臓器が母体に存在しなくなるため、残存したTRAbが急速に経胎盤移行し、胎児甲状腺機能亢進症が増悪する可能性がある^{11,12)}。本症例も既報のとおり、甲状腺摘出後に胎児甲状腺機能亢進症が急速に悪化した。抗甲状腺薬が胎児治療として使用されるが、過量投与ではかえって胎児甲状腺機能低下症を引き起こす可能性があり¹³⁾、胎児の甲状腺機能を経時的に把握する必要がある。胎児に甲状腺腫を認める場合、甲状腺機能亢進症と低下症のいずれの場合も考えられるが、臍帯穿刺によって胎児血を採取することで甲状腺ホルモンを計測することができる¹¹⁾。しかし臍帯穿刺は侵襲性が高い処置であり、本症例は円錐切除後による頸管短縮や羊水過多による腹部増大のために早産リスクが高いこと、早産となった際に胎児甲状腺腫による挿管困難が強く危惧されたこ

とから、臍帯穿刺は行わなかった。その代わりに、胎児心拍数モニタリングによる胎児頻脈の程度や胎児心臓超音波検査による心不全兆候を確認し、間接的に胎児の甲状腺機能を評価した。

胎児甲状腺機能亢進症の治療に関して本症例で特筆すべき点は、母体適応ではなく胎児適応で血漿交換を行った点である。Basedow病における血漿交換療法は、甲状腺クリーゼの治療法のひとつである。血漿交換により甲状腺ホルモン・自己抗体・サイトカインが除去されることで病態改善に寄与するが¹⁴⁾、あくまでも甲状腺ホルモンを速やかに減少させる目的で行われている¹⁵⁻¹⁸⁾。本症例は甲状腺ホルモンではなく、胎盤移行する TRAb の除去を目的に、胎児治療として血漿交換を行った点が、過去の報告と大きく異なる。輸血によるアレルギーのため、結果的に3回で血漿交換を終了したが、TRAb値は施行前と比較して大幅に低下し、胎児頻脈と心不全は改善した。血漿交換は、カテーテルの挿入やフィブリノゲンの低下により FFP の輸血が必要となるなど侵襲性の高い処置であるが、抗甲状腺薬や抗不整脈薬ではコントロールが困難な胎児頻脈や心不全が改善したことを考えると、胎児甲状腺機能亢進症の治療の一助になったと考えられる。

【結論】

治療抵抗性の非常に重篤な Basedow 病合併妊娠を経験した。母体救命のために緊急に甲状腺を摘出した後に胎児甲状腺機能亢進症が増悪したが、集学的治療が奏効して母児ともに良好な転帰をたどった。胎児適応での血漿交換は過去に報告なく、侵襲性の高い処置であるが、胎児甲状腺機能亢進症の治療の一助になったと考えられ、今後の症例の蓄積が待たれる。

【参考文献】

- 1) Brian MC, Kenneth L. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1283-1292
- 2) 高松 順太. T3 優位型 Basedow 病. *Modern Physician* 2013 ; 23 : 1087-1090
- 3) 伊東明子, 中屋宗雄, 森鮎美, 他. 妊娠中に甲状腺全摘術を施行したバセドウ病合併妊娠の2症例. *頭頸部外科* 2016 ; 26 : 147-151
- 4) Yamashita Y, Kiminori Y, Rumi F, et al. A successful pregnancy and delivery case of Graves' disease with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody induced by propylthiouracil. *Endocr J* 2002 ; 49 : 555-559
- 5) Yoon-Young C, Ho SS, Hyun DY. Management of a Pregnant Patient with Graves' Disease Complicated by Propylthiouracil induced Agranulocytosis. *Korean J Intern Med* 2005 ; 20 : 335-338
- 6) Davison S, Lennard TWJ, Kendall TP, et al. Management of a pregnant patient with Graves' disease complicated by thionamide-induced neutropenia in the first trimester. *Clin Endocrinol* 2001 ; 54 : 559-561
- 7) Murji A, Mara LS, Denice SF, et al. Propylthiouracil-Induced Agranulocytosis in the Third Trimester of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 485-487
- 8) Bilir BE, Atilé NS, Kirkizlar, et al. Effectiveness of preoperative plasmapheresis in a pregnancy complicated by hyperthyroidism and anti-thyroid drug-associated angioedema.

- Gynecol Endocrinol 2013 ; 29 : 508-510
- 9) 大西 健太, 久保田亮平, 川上正晃, 他. 周術期に胎児心拍数モニタリングを使用し甲状腺全摘術を施行したバセドウ病合併妊娠の1例. 日臨麻会誌 2019 ; 39 : 32-37
- 10) 松津賢一, 杉野公則, 伊藤公一. バセドウ病の外科治療. 日内分泌・甲状腺外会誌 2018 ; 35 : 162-166
- 11) Leger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. Horm Res Paediatr 2017 ; 87 : 1-6
- 12) De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : 2543-2565
- 13) Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, et al. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clin Diabetes Endocrinol 2018 ; 4 : 4
- 14) Muller C, Perrin P, Faller B, et al. Role of plasma exchange in the thyroid storm. Ther Apher Dial 2011 ; 15 : 522-531
- 15) 有島武志, 伊藤充, 長谷田文孝, 他. 血液浄化療法が奏効し救命しえた甲状腺クリーゼの1例. 日内分泌会誌 2004 ; 8 : 73-75
- 16) 廣崎早江子, 若松正樹, 平野洋子. 甲状腺全摘術後の甲状腺クリーゼから多臓器不全に陥ったが血漿交換を契機に救命し得た1例. 日臨麻会誌 2015 ; 35 : 601-606
- 17) 松田静, 澤田昌平, 榎井孝之, 他. 甲状腺クリーゼに対して CHDF + 緩徐血漿交換を試みた2症例. 日透析医学会誌 2012 ; 45 : 1061-1066
- 18) Derksen RH, van de Wiel A, Poortman J, et al. Plasma-exchange in the treatment of severe thyrotoxicosis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1984 ; 18 : 139-148