

日本甲状腺学会臨床重要課題

潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き（妊娠編）

日本甲状腺学会臨床重要課題

潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成委員会 妊娠班班員（敬称略）

荒田尚子（国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科）（責任者）

日高 洋（岡本甲状腺クリニック）（副責任者）

片井みゆき（政策研究大学院大学保健管理センター）（副責任者）

今泉 美彩（放射線影響研究所 臨床研究部）

岩瀬 明（群馬大学大学院医学系研究科 産婦人科学）

窪田 純久（くぼたクリニック）

小林 佐紀子（慶應義塾大学 保健管理センター）

小林 真以子（関西医科大学 産科学婦人科学）

三小田 亜希子（国立成育医療研究センター女性の健康総合センター）

杉山 隆（愛媛大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学講座）

中村 はな（東北医科薬科大学病院 糖尿病代謝・内分泌内科）

濱田 勝彦（田尻クリニック）

吉原 愛（伊藤病院 内科）

吉原 彩（昭和医科大学横浜市北部病院 内科）

事務局：三小田亜希子（国立成育医療研究センター女性の健康総合センタープレ
ンセプションケアセンター）

COI 開示

手引きの内容に関連し、潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成委員会
妊娠班全員、過去 3 年を一括して開示すべき COI 関係にある企業などとして下記
を開示する。

講演料： あすか製薬株式会社、フェリング・ファーマ株式会社、富士製薬工業株式
会社

奨学寄付金：東ソー株式会社

2025 年 5 月 27 日

目次

1. はじめに
2. 妊娠中の甲状腺ホルモン基準範囲について
3. BQ1. 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH は妊孕性や妊娠転帰に影響するか？
4. BQ2. 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH は妊娠転帰や児の精神運動発達に影響するか？
5. CQ1. 潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法は妊孕性や生産率を改善させるか？
6. CQ2. 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対するレボチロキシン補充療法は妊娠転帰や児の精神運動発達を改善させるか？

1. はじめに

妊娠中の甲状腺機能の管理は、母体と胎児の健康を守る上で極めて重要である。甲状腺ホルモンは胎児の成長と発達に不可欠であり、特に胎児自身の甲状腺が未成熟な妊娠初期においては、母体由来のホルモンが胎児の脳の発達を支える重要な役割を果たす。そのため、母体の甲状腺機能の異常は、流産や早産、さらには児の神経発達にも影響を及ぼす可能性が指摘されている。

本手引きは、妊娠期の甲状腺ホルモン基準範囲、潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH（甲状腺刺激ホルモン）の妊娠転帰および児の発育への影響、さらにはレボチロキシン補充療法の有効性について、最新のエビデンスに基づき包括的にまとめたものである。近年、妊娠期の甲状腺機能異常に関する研究が進展し、特に妊娠初期の TSH 値の管理が重要視されている。本書では、妊娠と甲状腺機能に関する最新の知見を整理し、臨床現場において適切な診療判断を行うための指針を提供することを目的としている。尚、本手引きでは、TSH2.5mIU/L～キットの基準値上限(概ね 4mIU/L)かつ FT4 正常を「正常高値 TSH」と定義した。

本手引きは以下の構成でまとめられている。まず、「妊娠中の甲状腺ホルモン基準範囲」について、妊娠週数ごとのホルモン動態や、それに基づいた適切な基準範囲の設

定について述べる。妊娠期のホルモン変動は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）の甲状腺刺激作用や、血中サイロキシン結合グロブリン（TBG）の上昇、ヨウ素代謝の変化など、多くの要因に影響される。本章では、こうした妊娠期特有の変化を踏まえた基準値の考え方を解説し、妊娠中の甲状腺機能評価の精度を向上させるための指針を示している。

次に、「妊娠前および妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH の影響」について、妊孕性や妊娠転帰、児の発育への影響を検討する。潜在性甲状腺機能低下症は、明らかな甲状腺機能低下症とは異なり、血清 TSH 値が基準範囲を超えるものの、遊離サイロキシン（FT4）値は正常範囲内に留まる状態を指す。この状態が妊娠転帰に及ぼす影響については、TSH 値のカットオフや妊娠時期によって異なる結果が報告されているが、特に TSH 値が 4.0 mIU/L を超える場合には流産や早産のリスクが増加する可能性が示唆されている。本章では、これまでの研究結果を総括し、現時点でのエビデンスに基づいた管理指針を提示している。

さらに、「レボチロキシン補充療法の効果」について、妊娠前および妊娠初期における補充療法の有効性を検討する。妊娠前からのレボチロキシン補充が妊孕性や生産率に及ぼす影響、妊娠初期からの補充療法が妊娠転帰を改善するか否かについて、国内外の研究結果をもとに詳述する。正常高値 TSH の妊婦に対する補充療法の適応については議論が分かれるが、流産リスクの高い症例においては補充療法が有益である可能性

を示した報告もある。現時点では、TSH が 2.5-4.0 mIU/L の妊婦に対する治療の有益性について明確な結論は出ていないが、個々の症例に応じた慎重な判断が求められる。尚、エビデンス総体の確実性（質）はシステマティックレビュー段階で、表で示す分類で評価した。詳細については、雑誌 Thyroid 34 巻 4 号（※）の系統的レビューとメタアナリシスを参照にしていきたい。

なお、2025 年には米国甲状腺学会（American Thyroid Association; ATA）から最新の妊娠と甲状腺疾患に関する診療ガイドラインが発表される予定である。ATA の新ガイドラインが発表された後は、それを踏まえた上で、日本の医療環境や妊婦の特性に適した診療指針を再考する必要がある。特に、日本ではヨウ素摂取量が多いことが甲状腺機能に影響を及ぼすため、海外の基準をそのまま適用するのではなく、国内のデータに基づいた適切な診療方針を策定することが求められる。

本書の作成にあたり、多くの研究者および臨床医の協力を得たことに深く感謝申し上げます。妊娠期の甲状腺機能管理に関する研究は今後も進展し続けると考えられ、本書の内容も新たな知見に基づき適宜更新されるべきものである。本書が、妊娠期の甲状腺機能異常に関する理解を深め、適切な診療の一助となることを願っている。

本書が、医療従事者にとって妊娠期の甲状腺疾患を理解し、適切な管理を行うための実践的な指針となることを期待する。

表 エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）： 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

B（中）： 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

C（弱）： 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

D（とても弱い）： 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」より

※ Sankoda A, et al., Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and
Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and
Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Thyroid 34(4):519-530、2024

2025 年 5 月 27 日

日本甲状腺学会臨床重要課題

潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成委員会 妊娠班責任者 荒田尚子

2. 妊娠中の基準範囲について

背景

妊娠中は週数に応じて甲状腺機能が生理的に変動する。ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の甲状腺刺激作用、血中サイロキシン結合グロブリン濃度の上昇や、尿中ヨウ素排泄の亢進、胎盤における脱ヨウ素反応の亢進などが複合的に影響し、妊娠中の甲状腺ホルモン需要の増大に応える。妊娠週数による変動に加えて、ヨウ素摂取量や民族、地域、検査試薬による違いがあるため、妊娠三半期ごとの基準範囲を各母集団で設定することが望ましい[1]。

妊娠と甲状腺の国際コンソーシアムによる Individual Participant Data (IPD) メタ解析の結果から、甲状腺基礎疾患を有するもの、甲状腺機能に影響する薬剤を使用しているもの、抗 TPO 抗体陽性のものを除外したうえで、妊娠三半期ごとの 2.5–97.5 パーセンタイル値を妊娠中の基準範囲と定めることが適切と考えられる[2]。同解析では、糖尿病や高血圧、肥満、喫煙、体外受精による妊娠、抗 Tg 抗体陽性、妊娠合併症の有無（妊娠糖尿病、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、早産、在胎不当過小）は基準範囲に影響しないことが示されている。一般に FT4 値は免疫学的測定法では LC-MS/MS 法よりも低く測定されるが、妊娠中は TBG の上昇やアルブミンの低下の影響で、LC-MS/MS 法に対する測定値比が、非妊娠時よりも上昇する傾向がある [3]。た

だしその影響の程度が測定系ごとに異なるため妊娠中の FT4 は測定系毎に基準範囲を設定する必要がある。

地域あるいは施設単位で、ヨウ素摂取量が適正かつ TPO 抗体陰性、甲状腺基礎疾患のない妊婦の甲状腺機能検査結果を収集し、妊娠三半期毎の 2.5–97.5 パーセントイル値を基準範囲と設定することが望ましい。それが難しい場合には、2017 年米国甲状腺学会ガイドラインでは妊娠第 1 三半期の TSH の基準範囲上限を 4.0mU/L とすることを推奨している。これは測定キット基準範囲上限値から 0.5mU/L 差し引いた値と概ね合致する [1]。

本邦における妊娠中の甲状腺機能基準範囲報告例の紹介

日本はヨウ素摂取量の多いヨウ素充足地域として知られ、妊婦においても尿中ヨウ素排泄量が WHO の定める至適範囲内であったことが報告されている [4]。また本邦では諸外国と比較して年齢が高く、痩せた妊婦の割合が高い。これらはいずれも妊娠中の甲状腺機能に影響する可能性がある。妊婦の甲状腺機能を集団ベースで解析した本邦からの報告をもとに、各施設より情報提供を受け、妊娠第 1 三半期の甲状腺機能の基準範囲を算出した。各コホート集団の基本特性と測定系を表 1・2 に、コホート毎の基準範囲を表 3 に参考値として提示する。尚、TSH 値はいずれもハーモナイゼー

ション前の測定値である。

【伊藤ら, 2019.】 [5]

2002 年から 2005 年に環境と子どもの健康に関する研究（北海道スタディ）に参加した妊婦を対象とした伊藤らの研究をもとに、妊娠第 1 三半期の基準範囲を示す。抗 TPO 抗体、抗 Tg 抗体も評価した甲状腺基礎疾患のない 630 名を解析した。

【布施ら, 2022. 】 [6]

布施らは、2005 年から 2007 年に山口病院（千葉県船橋市）で妊婦健診を受けた単胎妊婦から、生殖補助医療による妊娠、甲状腺機能低下・亢進例、甲状腺甲状腺基礎疾患を有するもの、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの周産期合併症のあったものを除外した 481 名を対象に妊娠三半期ごとの基準範囲を報告した。第 1 三半期の TSH97.5 パーセンタイル値が第 2・3 三半期よりも高値で、測定系の基準範囲を超える高い値であった。第 1 三半期を妊娠 6-12 週と定義しており、採血週数の中央値は妊娠 8.8 週だった。これは妊娠初期に上昇し甲状腺刺激作用を有する hCG が最高値となり TSH が最も低下しやすい妊娠 10 週よりも早い評価週数である。また本コホートでは、妊娠初期に 2-3%の頻度で認められる妊娠性一過性甲状腺機能亢進症症例や妊娠合併症を呈した症例など、TSH が低い症例が解析対象から除かれた可能性がある。これらが影響し TSH の基準範囲上限が上昇した可能性が想定される。

【三小田ら, 2023】 [7]

2010 年から 2013 年に国立成育医療研究センター（東京都世田谷区）で妊娠第 1 三半期に初期妊婦健診を受け、成育母子コホート研究に参加した単胎妊婦から、生殖補助医療による妊娠、甲状腺基礎疾患を有するものを除外した 1,105 例の甲状腺機能を解析した。生殖補助医療による妊娠(20.4%)を除外したため、卵管造影検査施行例がより多く除外され、TSH 基準範囲上限値が他のコホートよりも低くなった可能性がある。

【梅原ら, 2014】 [8]

2004 年から 2013 年に国立成育医療研究センター（東京都世田谷区）で妊娠第 1 三半期に妊娠初期検査を受けた単胎妊婦から、甲状腺基礎疾患を有するものを除外した 6,553 名の甲状腺機能を解析した。本コホートでは抗甲状腺自己抗体は測定していない。

【織戸ら, 2009】 [9]

2005 年から 2006 年にパルモア病院（兵庫県神戸市）で妊娠第 1 三半期に甲状腺機能を測定した妊婦から、甲状腺基礎疾患を有するもの、日本人以外、抗 TPO 抗体陽性、抗 TSH レセプター抗体陽性を除外した 481 例を解析した。本コホートはヨウ素摂取量が多く、また双胎が最大 5 名含まれている可能性がある。

表 1. 背景情報

	都道府県	n	年齢 ¹⁾	抗 TPO 抗体陽性率 (%)	抗 Tg 抗体陽性率 (%)	尿中ヨウ素排泄量 ²⁾	検体採取妊娠週数, 週 ³⁾
伊藤ら, 2019.	北海道	630	30.7 (4.4)	10.5	16.0	測定なし	11.3(10.3-12.1)
布施ら, 2022.	千葉	481	30.8 (4.2)	1.5	5.0	201 μ g/L (217 μ g/gCr)	8.8 (1.4)
三小田ら, 2023.	東京	1,105	35.3 (4.1)	11.8	16.7	219 μ g/L (291 μ g/gCr)	10.7 (9.7-11.7)
梅原ら, 2014.	東京	6,553	34.8 (4.2)	測定なし	測定なし	測定なし	11.6 (10.7-12.6)
織戸ら, 2009.	兵庫	481	30.9 (4.3)	6.7 ⁴⁾	測定なし	328 μ g/L (262 μ g/gCr)	10.3 (1.8)

1) 平均値(標準偏差)、 2) 中央値、 3) 平均値 (標準偏差) または中央値 (四分位範囲)、 4) 論文中の TPO 抗体陽性者 38/568 名(6.7%) ; 今回の解析対象からは除外されている。

表 2. 甲状腺機能測定系と非妊婦における基準範囲

	TSH 測定キット・基準範囲	FT3 測定キット・基準範囲	FT4 測定キット・基準範囲
伊藤ら, 2019.	エクルーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社) ・ 0.27 – 4.20 mU/L	エクルーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社) ・ 2.6-5.1 pg/mL	エクルーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社) ・ 1.0 - 1.8 ng/dL
布施ら, 2022.	エクルーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社) ・ 0.27 – 4.20 mU/L	---	エクルーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社) ・ 1.0 - 1.8 ng/dL
三小田ら, 2023.	ルミパルス (富士レビオ) ・ 0.746-4.118 mU/L	---	ルミパルス (富士レビオ) ・ 0.68-1.26 ng/dL

梅原ら, 2014.	ルミパルス (富士レビオ) ・ 0.746-4.118 mU/L	---	ルミパルス (富士レビオ) ・ 0.68-1.26 ng/dL
織戸ら, 2009.	エクレーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株 式会社) ・ 0.27 – 4.20 mU/L	エクレーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス 株式会社) ・ 2.6-5.1 pg/mL	エクレーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス 株式会社) ・ 1.0 - 1.8 ng/dL

公表されている IFCC 基準適合 TSH 値(Phase IV)への補正係数は、エクレーシス (ロシュ・ダ イアグ ノスティックス株式会社)；0.98、ルミパルス (富士レビオ)；1.2。

表 3. 妊娠第 1 三半期基準範囲 (2.5 - 97.5 パーセンタイル値)

a.) すべて

	n	TSH, mU/L	FT3, pg/mL	FT4, ng/dL
伊藤ら, 2019.	630	0.01-3.39	2.27-4.97	1.06-2.60
布施ら, 2022.	224	0.04-5.08	---	1.06-2.01
三小田ら, 2023.	1,105	0.02-2.93	---	0.72-1.49
梅原ら, 2014.	6,553	0.02-3.46	---	0.74-1.66
織戸ら, 2009.	---	---	---	---

b.) 抗 TPO 抗体陽性者を除外

	n	TSH, mU/L	FT3, pg/mL	FT4, ng/dL
伊藤ら, 2019.	564	0.01-3.34	2.31-5.04	1.06-2.65
布施ら, 2022.	---	---	---	---
三小田ら, 2023.	976	0.02-2.92	---	0.71-1.46
梅原ら, 2014.	---	---	---	---
織戸ら, 2009.	481	0.01-4.64	2.16-4.24	0.94-1.93

c.) 抗 TPO 抗体陽性かつ抗 Tg 抗体陽性者を除外

	n	TSH, mU/L	FT3, pg/mL	FT4, ng/dL
伊藤ら, 2019.	505	0.01-3.34	2.28-5.42	1.06-2.68
布施ら, 2022.	69	0.04-6.06	---	1.10-1.87
三小田ら, 2023.	859	0.02-2.90	---	0.71-1.46
梅原ら, 2014.	---	---	---	---
織戸ら, 2009.	---	---	---	---

謝辞

本稿作成のため、北海道大学環境健康科学研究教育センター岸玲子先生、山口健史先生、岩田啓芳先生、国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科梅原永能先生よりデータを提供いただきました。各研究関係者の皆様に感謝申し上げます。

参考文献

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, *et al.* (2017) 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27: 315-389.
2. Osinga JAJ, Derakhshan A, Palomaki GE, Ashoor G, Mannisto T, *et al.* (2022) TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 107: 2925-2933.
3. Jansen HI, van Herwaarden AE, Huijgen HJ, Painter RC, Hillebrand JJ, *et al.* (2022) Pregnancy disrupts the accuracy of automated fT4 immunoassays. *Eur Thyroid J* 11.
4. Fuse Y, Ohashi T, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Shishiba Y, *et al.* (2011) Iodine status of pregnant and postpartum Japanese women: effect of iodine intake on maternal and neonatal thyroid function in an iodine-sufficient area. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3846-3854.
5. Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, *et al.* (2019) Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study. *Environ Int* 133: 105139.
6. Fuse Y, Ito Y, Shishiba Y, Irie M (2022) Gestational trimester-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine in Japanese. *Endocr J* 69: 1447-1455.
7. Sankoda A, Arata N, Sato S, Umehara N, Morisaki N, *et al.* (2023) Association of Isolated Hypothyroxinemia and Subclinical Hypothyroidism With Birthweight: A Cohort Study in Japan. *J Endocr Soc* 7: bvad045.
8. 梅原永能, 荒田尚子, 佐藤志織, 鈴木美奈子, 高橋健, 木野本智子, 村島温子, 左合治彦. P2-098 日本でも妊娠初期の甲状腺機能低下は周産期予後に影響を与えるか? 日本内分泌学会雑誌 90(2): 543-543, 2014.

9. Orito Y, Oku H, Kubota S, Amino N, Shimogaki K, *et al.* (2009) Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1683-1688.

3. BQ1

妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH は妊孕性や妊娠転帰に影響するか？

【回答】

潜在性甲状腺機能低下症は妊孕性の低下や妊娠転帰の悪化と関連することが報告されている。正常高値 TSH と妊孕性や妊娠転帰との関連は報告により結果が異なる。

【解説】

顕性甲状腺機能低下症は妊孕性の低下や妊娠転帰の悪化との関連が報告されている

(1)。顕性甲状腺機能低下症は多くのホルモン変化をもたらし、黄体機能不全や排卵障害、希発月経を生じる(2)。

妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症は、不妊や卵巣予備能の低下、妊孕性の低下 (time to pregnancy; TTP (避妊を中止してから妊娠するまでの月数) の延長) や妊娠転帰の悪化 (流産、早産、低出生体重児など) との関連を示唆する報告がある一方で、不妊治療症例において潜在性甲状腺機能低下症の頻度は増加していないとの報告がある。

妊娠前の正常高値 TSH は、妊孕性の低下 (TTP の延長) や妊娠転帰の悪化 (流産、

早産)との関連を示唆する報告がある一方で、妊娠率や妊孕性の低下、妊娠転帰の悪化との関連がないとの報告もみられる。

【考慮したアウトカム】

- ・抗ミュラー管ホルモン(Anti-Mullerian Hormone; AMH)
- ・ time to pregnancy; TTP (避妊を中止してから妊娠するまでの月数)
- ・ 妊娠率
- ・ 妊娠転帰 (生産、流産、早産、胎児・周産期死亡、低出生体重児)

【エビデンス】

・ 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症と妊孕性の低下や妊娠転帰の悪化との関連を示唆する報告があるが、不妊症例における明らかな潜在性甲状腺機能低下症の頻度の増加は認められていない。

・ 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症は、特に 35 歳以上の女性において卵巣予備能の低下との関連を示唆する報告がある。

・ 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症は、中国の大規模な後ろ向き検討で、妊孕性の低

下（TTP の延長）や妊娠転帰の悪化（流産、早産、低出生体重児など）との関連が示唆されている。

- ・ 妊娠前の正常高値 TSH と女性因子による不妊との関連を示唆する報告がある。

- ・ 妊娠前の正常高値 TSH と、妊孕性の低下（TTP の延長）や妊娠転帰との関連は報告によって結果が異なる。妊娠率との関連について複数の否定的な報告がある。

【文献の要約】

1. 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症と妊孕性

(i) 関連ありとする報告

2015 年のデンマークの Feldthusen らによる 11,254 名の女性を対象とした後ろ向き研究で、潜在性甲状腺機能低下症(TSH>3.7mIU/L) と 1 回以上の妊娠や (OR 0.75; 95%CI, 0.58-0.97) や 1 人以上の出産 (OR 0.71; 95%CI, 0.56-0.90) との関連が認められた (3)。2020 年の中国の Rao らの検討で、不妊治療を受ける 2568 名の女性（甲状腺機能正常 2279 名、潜在性甲状腺機能低下症（TSH>4.2mIU/L）289 名）において、潜在性甲状腺機能低下症群は甲状腺機能正常群に比較して抗ミュラー管ホルモン（AMH）濃度が低く（中央値 2.05 vs 2.51ng/mL, $p=0.015$ ），胞状卵胞数(AFC)が少

なかった（中央値 10.0 vs 11.0, $p=0.013$ ）。35 歳以上の女性 1,219 名において、潜在性甲状腺機能低下症群は甲状腺機能正常群と比較して FSH 値が高く（平均差 = 1.74mIU/mL、 $p<0.001$ ）、AMH 濃度が低く（平均差 = -0.40mg/mL、 $p<0.001$ ）、AFC が少なく（平均差 = -0.8、 $p<0.001$ ）、卵巣予備能の低下が示唆された(4)。Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録された妊娠希望の 11,194,002 名の女性を対象とした解析で、妊娠前 1 年以内の TSH4.88-9.99mIU/L の群は TSH0.37-2.49 の群に比較して TTP が遅延しており(HR0.86;95%CI0.86-0.87)、妊孕性の低下が示唆された(5)。

(ii) 関連なしとする報告

1999 年の米国の Lincoln らの 704 名の不妊女性を対象とした横断研究で、16 名(2.3%)に潜在性甲状腺機能低下症(TSH>4.09mIU/mL)が認められたが、一般人口における割合と差がなかった(6)。2002 年のベルギーの Poppe らの前向き研究で、438 名の不妊女性群は 100 名の年齢をマッチさせたコントロール群に比較して TSH 値の中央値はわずかに高かったが(1.3 対 1.1mU/L, $p=0.006$)、潜在性甲状腺機能低下症(TSH>4.2mIU/L)の割合に有意差はなかった。不妊女性群の抗 TPO 抗体陽性率が高かったが有意差はなかった(14% vs 8%, $p=0.31$)(7)。

2. 妊娠前の正常高値 TSH と妊孕性

(i) 関連ありとする報告

2018 年の米国の Joker らの甲状腺機能正常 (TSH 基準範囲内かつ 5mIU/L 以下) の女性を対象とした検討で、原因不明の不妊女性(n=187)は、男性因子が原因の不妊女性(n=52)に比較して TSH 値が高く (1.96mIU/L vs 1.66mIU/L, $p=0.003$)、TSH2.5mIU/L 以上の者の割合が高かった(26.9% vs 13.5%, $p<0.05$)(8)。2022 年の中国の Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録された妊娠希望の 11,194,002 名の女性を対象とした解析で、妊娠前 1 年以内の TSH2.50-4.87mIU/L の群は TSH0.37-2.49 の群に比較して TTP が遅延しており(HR0.93;95%CI0.93-0.94)、妊孕性の低下が示唆された。なお、妊娠前 TSH が低い群 (TSH<0.1mIU/L) でも TSH0.37-2.79mIU/L の群と比較して TTP が遅延しており、妊娠前 TSH と TTP の間には逆 J 字型の関連が認められた (5)。

(ii) 関連なしとする報告

<自然妊娠>

2023 年の中国の Zhong らによる、妊娠前の TSH が 0.50-5.59mIU/L(2.5-97.5 パーセントイル)の、不妊や甲状腺疾患、高血圧、糖尿病、婦人科疾患のない 1,401 名の女性を対象とした検討で、TSH2.50-5.59mIU/L の群は TSH0.50-2.49mIU/L の群と比較

して TTP に有意差がなく (OR,0.99: 95%CI, 0.87-1.33)、妊孕性に差がないと考えられた(9)。

<不妊治療、不育治療>

2017 年の日本の Uchida らの原因不明の複数回の妊娠喪失の既往のある女性 317 名を対象とした検討で、 $2.5 < \text{TSH} \leq 4.5 \text{ mIU/L}$ の群 ($n=56$) は $0.3 \leq \text{TSH} \leq 2.5 \text{ mIU/L}$ ($n=261$) に比較して妊娠率 (55.4% , $31/56$ vs 51.3% , $134/261$, $p=0.58$) に有意差がなかった(10)。2019 年の日本の So らの不妊治療を受けた 1479 名の女性を対象とした研究で、 $\text{TSH} 2.5\text{-}3.5 \text{ mIU/L}$ の女性の累積妊娠率は、 $\text{TSH} < 2.5 \text{ mIU/L}$ の女性と比較して、生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) を行わない群 ($n=1,220$) でも (hazard ratio [HR], 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.56 - 1.23)、ART を行う群 ($n=755$) でも (HR, 1.17; 95% CI, 0.93 - 1.47) 有意差はなかった。抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体の有無も累積妊娠率に関連しなかった(11)。

<生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) >

2022 年の Coussa らの後ろ向き研究で、アラブ首長国連邦の不妊治療施設において甲状腺疾患や糖尿病、それぞれの疾患の治療薬の内服歴のない、甲状腺機能正常 ($\text{TSH} 0.4\text{-}4.0 \text{ mIU/L}$) の 275 名の女性を対象とし、体外受精で妊娠した 158 名の女性

と妊娠しなかった 117 名の女性を比較したところ、妊娠前の TSH が 2.5mIU/L 以上であることは体外受精の成功率に関連がなかった($p=0.23$)(12)。

<人工授精>

2015 年の米国の Karmon らの後ろ向き研究で、2004 年から 2012 年の間に人工受精を行われ、甲状腺機能が正常(TSH0.4-4.9mIU/L)で甲状腺疾患の治療薬の内服もしていなかった 1,477 名の女性を対象として妊娠前 TSH 0.40–1.36 mIU/L, 1.37–1.86 mIU/L, 1.87–2.49 mIU/L, 2.50–4.99 mIU/L の 4 群に分けて検討を行ったところ、妊娠率に有意差はなかった(13)。2017 年のベルギーの Unuane らの後ろ向き検討で、2010 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に彼らの施設で初回の人工授精を受けた、甲状腺機能正常(TSH0.01–5mIU/L)かつ甲状腺疾患に対する治療を行われなかった 3,143 名の女性に関して、TSH2.5–5mIU/L の群は TSH<2.5mIU/L の群に比較して、妊娠率 (OR:1.04, 95% CI: 0.77;1.41) に有意差がなかった。抗 TPO 抗体陽性群と抗 TPO 抗体陰性群では妊娠率に有意差がなかった(14)。2018 年のトルコの Tuncay らによる後ろ向きコホート研究で、妊娠前の甲状腺機能が正常(TSH0.38-5.00)で人工授精を行った 302 名の女性において、TSH2.5–4.9mIU/L の群は TSH0.38-2.49mIU/L の群に比較して妊娠率(OR:1.67, 95%CI:0.79-3.53)に有意差がなかった(15)。

3. 妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症と妊娠転帰

2017 年の中国の Chen らの 2010～2012 年の間に登録され妊娠した 184,611 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 6 ヶ月以内の TSH4.29-10.0mIU/L(n=7140, 4%)の群は TSH0.48-2.50mIU/L の群(n=133232,72%)に比較して自然流産 (aOR:1.15, 95%CI:1.10-1.22), 死産 (aOR:1.57, 95%CI 1.10-2.28), 早産 (aOR:1.20, 95%CI: 1.08-1.34), 帝王切開(aOR:1.15, 95%CI:1.10-1.22), 高出生体重児(aOR:1.12, 95%CI:1.04-1.21)の頻度が高かった(16). 2021 年の Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録され 2017 年末までに妊娠転帰が判明した 5,840,894 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 1 年以内の TSH4.88-9.99mIU/L の群は TSH0.37-2.49mIU/L の群に比較して早産 (OR, 1.13 [95%CI, 1.10-1.15])、低出生体重児 (OR, 1.05 [95%CI, 1.03-1.08])、新生児死亡 (OR, 1.31 [95%CI, 1.20-1.43]) の頻度が高かった(17)。Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録された妊娠前 1 年以内に甲状腺機能を評価した 4,678,679 名の妊娠女性を対象とした解析で、妊娠前に TSH4.88-9.99mIU/L の群は TSH0.37-2.49 の群に比較して自然流産の頻度が高かった(OR1.33、95%CI,1.28-1.38)(5)。2022 年の Li らの 2010 年～2016 年の間に妊娠した甲状腺疾患の既往がない 50,217 名の女性を対象とした研究で、妊娠前 1 年以内の TSH が 4.20～10mIU/L だった女性は甲状腺機能正常の女性に比較して複合的妊娠有害転帰（妊娠喪失、低出生体重児、高出生体重児、早産の合計）のリスクが高く (adjusted OR(aOR):1.12,

95%CI:1.04-1.22)、特に低出生体重児は単独で有意にリスクが高かった

(aOR:1.16(95%CI:1.01-1.33)(18)。同年の Du らの 2010 年から 2012 年の間に妊娠した 175,112 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 6 ヶ月以内の TSH>4mIU/L の群は TSH0.91-1.82mIU/L の群に比較して早産(OR1.344, 95%CI:1.226-1.473)、高出生体重児(OR 1.147(95%CI:1.083-1.214)のリスクが高かった(19)。以上の中国からの報告では甲状腺機能に影響をおよぼす薬剤の有無や甲状腺疾患の有無の検討はされていないことに注意が必要である。

4. 妊娠前の正常高値 TSH と妊娠転帰

(i) 関連ありとする報告

2017 年の中国の Chen らの 2010 年-2012 年の間に登録され妊娠した 184,611 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 6 ヶ月以内の TSH2.50-4.29mIU/L(n=44,239, 24%)の群は TSH0.48-2.50mIU/L の群(n=133,232, 72%)に比較して、自然流産(aOR:1.10, 95%CI:1.03-1.18)、早産(aOR:1.09, 95%CI: 1.04-1.15)、経膣器械分娩(aOR:1.15, 95%CI: 1.09-1.21)の頻度が高かった(16)。2021 年の Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録され 2017 年末までに妊娠転帰が判明した 5,840,894 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 1 年以内の TSH2.50-4.87mIU/L の群は TSH0.37-2.49mIU/L の群に

比較して早産 (OR, 1.04 [95%CI, 1.03-1.05])、新生児死亡(OR, 1.08 [95%CI, 1.05-1.12]) の頻度が高く、低出生体重児の頻度が低かった(OR, 0.98 [95%CI, 0.97-0.99])(17)。なお、妊娠前 TSH が低い群 (TSH<0.1mIU/L および TSH0.10-0.36mIU/L) では TSH0.37-2.79mIU/L の群と比較して早産、低出生体重児、新生児死亡のリスクが高く、妊娠前 TSH と早産、低出生体重児、新生児死亡との間に J 字型の関連が認められた。Yang らの 2013 年から 2016 年の間に登録され妊娠前 1 年以内に甲状腺機能を評価した 4,678,679 名の妊娠女性を対象とした解析で、TSH2.50-4.87mIU/L の群は TSH0.37-2.49 の群に比較して自然流産の頻度が高かった (OR1.16、95%CI,1.14-1.18) (5)。なお、妊娠前 TSH が低い群 (TSH<0.1mIU/L) では TSH0.37-2.79mIU/L の群と比較して自然流産の頻度が高く、妊娠前 TSH と自然流産の頻度の間には J 字型の関連が認められた。2022 年の Du らの 2010 年から 2012 年の間に妊娠した 175,112 名の女性を対象とした検討で、妊娠前 6 ヶ月以内の TSH2.50-3.99 mIU/L の群は TSH0.91-1.82mIU/L の群に比較して早産 (OR1.231, 95%CI:1.161-1.305)、高出生体重児 (OR 1.052(95%CI:1.015-1.090)のリスクが高かった(19)。なお、妊娠前 TSH が低い群 (TSH<0.40mIU/L, TSH0.40-0.90mIU/L) では TSH0.91-1.82mIU/L の群と比較して早産および高出生体重児の頻度が高く、妊娠前 TSH と早産、高出生体重児の頻度の間に J 字型の関連が認められた。以上の中国からの報告では甲状腺機能に影響をおよぼす薬剤の有無や甲状腺疾患の有無は考慮され

ていないことに注意が必要である。

(ii) 関連なしとする報告

<自然妊娠>

2023 年のアルゼンチンの Ortiz らの後ろ向きの解析で、レボチロキシンやアミオダロン、リチウムなどの甲状腺機能に影響を与える薬剤の内服がなく、不妊治療も受けていない、妊娠前 1 年以内の採血で甲状腺機能正常(TSH0.5-4.64mIU/L))の 1779 名の女性について、妊娠前 TSH2.5-4.6mIU/L の群は TSH0.5-2.4mIU/L の群と比較して妊娠転帰（自然流産、早産、妊娠高血圧症、妊娠糖尿病、胆汁うっ滞、胎児巨大症、低出生体重児）に有意差がなかった(20)。

<不妊治療、不育治療>

2017 年の日本の Uchida らの原因不明の複数回の妊娠喪失の既往のある女性 317 名を対象とした検討で、 $2.5 < \text{TSH} \leq 4.5 \text{mIU/L}$ の群($n=56$)は $0.3 \leq \text{TSH} \leq 2.5 \text{mIU/L}$ ($n=261$)に比較して、妊娠喪失率(<22 週)が高い傾向があったが、有意ではなかった(29.0%, 9/31 vs 17.9%, 24/134, $p = 0.16$)(10)。同じく日本の 2019 年の So らの不妊治療を受

けた 1479 名の女性を対象とした研究で、TSH2.5-3.5mIU/L の女性の流産率は、TSH<2.5mIU/L の女性と比較して有意差はなかった(OR,0.94; 95%CI, 0.56-1.53)(17)。抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体の有無も影響しなかった(11)。

<生殖補助医療 (ART) >

2022 年の Coussa らの後ろ向き研究で、アラブ首長国連邦の不妊治療施設において甲状腺疾患や糖尿病、それぞれの疾患の治療薬の内服歴のない、甲状腺機能正常 (TSH0.4-4.0mIU/L) の 275 名の女性を対象とし、体外受精で妊娠した 158 名の女性と妊娠しなかった 117 名の女性を比較したところ、妊娠前の TSH 値と体外受精の転帰には関連が認められなかった($p=0.37$)(12)

<人工授精>

2015 年の米国の Karmon らの後ろ向き研究で、2004 年から 2012 年の間に人工受精を行われ、甲状腺機能が正常(TSH0.4-4.9mIU/L)で甲状腺疾患の治療薬の内服もしていなかった 1,477 名の女性を対象として妊娠前 TSH 0.40–1.36 mIU/L, 1.37–1.86 mIU/L, 1.87–2.49 mIU/L, 2.50–4.99 mIU/L の 4 群に分けて検討を行ったところ、生産率に有意差はなかった(13)。2017 年のベルギーの Unuane らの後ろ向き検討で、

2010 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に彼らの施設で初回の人工授精を受けた、甲状腺機能正常(TSH0.01~5mIU/L)かつ甲状腺疾患に対する治療を行われなかった 3,143 名の女性に関して、TSH2.5~5mIU/L の群は TSH<2.5mIU/L の群に比較して、生産率 (OR:1.05, 95% CI: 0.76-1.47)、流産率 (OR:0.95, 95% CI: 0.47;1.94) に有意差がなかった。抗 TPO 抗体陽性群と抗 TPO 抗体陰性群は生産率、流産率に有意差がなかった (14)。2018 年のトルコの Tuncay らによる後ろ向きコホート研究で、妊娠前の甲状腺機能が正常(TSH0.38-5.00)で人工授精を行った 302 名の女性において、TSH2.5~4.9mIU/L の群は TSH0.38—2.49mIU/L の群に比較して流産率 (OR:1.08, 95%CI:0.09-13.1)、生産率(OR:1.79, 95%CI:0.77-4.2)に有意差がなかった (15)。

文献

1. Van den Boogaard, Vissenberg R, Land J, Land JA, van Wely M, van der Post JA, *et al.* (2011) Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17:605-619
2. Unuane D, Velkeniers B (2020) Impact of thyroid disease on fertility and assisted

- conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34:101378.
3. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, *et al.* (2015) Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy* 2015:132718.
 4. Rao M, Wang H, Zhao S, Liu J, Wen Y, *et al.* (2020) Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Lower Ovarian Reserve in Women Aged 35 Years or Older. *Thyroid* 30:95-105
 5. Yang Y, Guo T, Fu J, Zhao J, Wang Y, *et al.* (2022) Association of Preconception Thyrotropin Levels With Fecundability and Risk of Spontaneous Abortion in China. *JAMA Netw Open* 5:e2228892.
 6. Licoln SR, Ke RW, Kuttek Wf (1999) Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 44:455-457.
 7. Poppe K, Glinioer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, *et al.* (2002) Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 12:997-1001.
 8. Jokar TO, Lindsay T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, *et al.* (2018) Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 103:632-639.

9. Zhong Y, Peng S, Chen Q, Huang D, Zhang G, *et al.* (2023) Preconceptional thyroid stimulating hormone level and fecundity: a community-based cohort study of time to pregnancy. *Fertil Steril* 119:313-321.
10. Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, *et al.* (2017) Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 43:1014-1020.
11. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F (2019) Effect of moderately increased thyroid-stimulating hormone levels and presence of thyroid antibodies on pregnancy among infertile women. *Reprod Med Biol* 19:82-88.
12. Coussa A, Barber TM, Khrait Z, Cheaib S, Hasan HA (2022) Relationship between Maternal Serum Thyroid-Stimulating Hormone and in vitro Fertilisation-Conceived Pregnancy Outcomes. *J Hum Reprod Sci* 15:163-170
13. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I (2015) Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. *Fertil Steril* 103:258-263.
14. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, Drakopoulos P, Tournaye H, *et al.* (2017) Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 32:915-922.

15. Tuncay G, Karaer A, Coskun EI, Balogul D, Tecellioglu AN (2018) The impact of thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women on intrauterine insemination outcome. *BMC Womens Health* 18:51.
16. Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, *et al.* (2017) Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 86:816-824.
17. Yang Y, Guo T, Fu J, Kuang J, Wang Y, *et al.* (2021) Preconception Thyrotropin Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Women Aged 20 to 49 Years. *JAMA Netw Open* 4:e215723.
18. Li M, He Y, Mao Y, Yang L, Chen L, *et al.* (2022) Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 97:339-346.
19. Du H, Wu D, Zhou X, Yang H, Zhu H, *et al.* (2022) Preconception TSH and Adverse Pregnancy Outcomes in China: A Nationwide Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 107:e2770-e2776
20. Ortiz MI, Carrizo C, Russo Picasso MF, Otaño L, Knoblovits P (2023) Impact of preconception thyrotrophin on obstetric outcomes in the fertile population. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 70:262-269.

4. BQ2

妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH は妊娠転帰や児の精神運動発達に影響するか？

【回答】

妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症（Subclinical hypothyroidism; SCH）は TSH が 4 mIU/L を超える場合には妊娠喪失や早産と関連はありそうである。妊娠初期の SCH と児の精神運動発達への悪影響については報告によりさまざまであり現時点では関連性ははっきりしていない。

【解説】

妊娠初期には、エストロゲン、サイロキシン結合蛋白の上昇、ヒト絨毛性ゴナドトロピンによる甲状腺刺激作用などの影響を受け生理的には軽度甲状腺ホルモンが上昇し、反応性の TSH の低下を認める。TSH が高い SCH では甲状腺ホルモンは正常であるため症状はなく、検査値のみで診断することとなる。SCH と妊娠喪失との関連は補充しない場合には流産、早産との関連を報告した研究報告は多数ある。自己抗体陽性の場合には、そのリスクは高くなった。甲状腺自己抗体はそれ自体が直接妊娠に影響を与えているのではないとされている。

妊娠初期の正常高値 TSH (2.5mIU～97.5 パーセンタイル)では、自己抗体陽性者を含

むコホートにおいては流産との関連ありとの報告もあるが、自己抗体陰性のみを対象とした場合に関連は少ない。甲状腺自己抗体が陽性の場合に流産のリスクが高くなる。

母体の SCH と児の精神運動発達への悪影響については報告によってさまざまであり結論はでていない。

【考慮したアウトカム】

- ・ 妊娠喪失（流産、死産）
- ・ 早産
- ・ 児の精神運動発達

【エビデンス】

- ・ 妊娠初期の SCH は TSH が 97.5 パーセンタイル以上の場合に妊娠喪失のリスクが高くなる。TSH 値が高いほど、リスクが高くなる。
- ・ 妊娠初期の TSH が 4 mIU/L より高い場合に早産のリスクが高くなる。
- ・ 妊娠初期の正常高値 TSH (2.5mIU～97.5 パーセンタイル)で、甲状腺自己抗体が陽性の場合に流産のリスクが高くなる。
- ・ 妊娠初期の SCH と児の精神運動発達への影響についてははっきりしていない。

【文献の要約】

1. 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症と妊娠転機

(i) 関連ありとする報告

中国での前向き研究にて、妊娠 4-8 週で測定された TSH 値と、甲状腺自己抗体 (TgAb、TPOAb) 陽性の有無で群分けして流産率を比較したところ、抗体陰性の場合には TSH 2.5 mIU/L 未満でのコントロール群での流産率は 2.2% (全体の n=1961)、2.5~5.2 mIU/L で 3.5% (n=628)、5.2~10 mIU/L では 7.1% (n=127) で抗体陰性の場合には TSH 5.2 mIU/L 以上で有意に関連を認めた (OR 3.40; 95% CI, 1.62-7.15)。抗体陽性の場合には TSH 2.5 mIU/L 未満での流産率は 5.7% (n=227) で、TSH が低くてもコントロール群に比して有意に高かった (OR 2.71; 95% CI, 1.43-5.12)。また、抗体陽性の場合には 2.5~5.2 mIU/L で流産率 10.0% (n=170) (OR 4.96; 95% CI, 2.76-8.90) とより高く、5.2~10 mIU/L では 15.2% (n=34) (OR 9.56; 95% CI, 3.76-24.28) であり、TSH が高いほど流産のリスクが高かった[2]。

自己抗体陰性の妊娠初期 (4-8 週) で TSH 4 mIU/L を超えた 94 例のうち、補充療法を行わなかった 54 例において、TSH が 4 mIU/L 未満であった 1250 例との検討で有意に流産リスクが高かった (OR 3.141; 95% CI, 1.06-9.302)[3]。

自己抗体の有無には触れられていないが、妊娠 10-14 週の 2801 例の検討で TSH が

95 パーセントイルを超えている場合に流産のリスクが高かった (OR 3.66; 95% CI, 1.59-8.44)[4]。

自己抗体の有無には触れられていないが、妊娠 12 週までに受診した妊婦で TSH 2.5mIU/L 未満 541 例、2.5 mIU/L 以上 168 例の検討で SCH の流産率が有意に高かった(15.5 % vs 8.9 %、 $p=0.03$) [5]。

自己抗体陽性含む 8413 例の妊娠中（初期に限らない）に測定された TSH 値が 4 mIU/L 以上の場合に、早産のリスクが高く (Risk Ratio 2.17; 95% CI, 1.15-4.07)、新生児呼吸促拍症候群のリスクが高かった (RR 2.83; 95% CI, 1.02-7.86)。妊娠初期に測定された TSH が 4 mIU/L 以上の場合には早産の RR 2.95、新生児呼吸促拍症候群の RR 8.73 とより高くなった[6]。

TPO 抗体陰性の 13 週 6 日までに受診した TSH 0.27-10 mIU/L の 2378 例の検討で、TSH が 4 -10mIU/L の群で早産のリスク (OR 4.07; 95% CI, 1.26-13.14)、妊娠糖尿病のリスク (OR 2.67; 95% CI, 1.35-5.29)、妊娠性の貧血のリスク (OR 3.32; 95% CI, 1.61-6.82)が高かったが、TSH 2.5-4.0 mIU/L では特にリスク上昇は認めなかった [7]。

妊娠 20 週までに甲状腺機能を評価した 1017 例での検討で、TSH が 95 パーセントイル (5-8 週 4.23 mIU/L、9-12 週 3.819 mIU/L) 以上の SCH 41 例において、妊娠喪

失のリスク上昇はなかったが、早産のリスク(OR 3.32; 95%CI,1.22–9.05)、胎児仮死のリスク(OR 3.65; 95%CI,1.44–9.26)、視覚発達低下のリスク (OR 5.34; 95%CI, 1.09–26.16)、神経発達遅延のリスク(OR 10.49; 95%CI,1.01–119.19)を認めた[8]

(ii) 関連なしとする報告

妊娠初期、中期に甲状腺機能を測定した 10990 例での検討で、TSH 95 パーセンタイル以上の妊娠初期の SCH 240 例では流産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧腎症、子癇前症、早産、低出生体重は正常群と差は認めなかった[9]。

8-20 週で採血した TSH3-10 μ IU/mL の 167 例の妊婦を 578 例と比較、SCH 群では妊娠糖尿病の頻度は高かったが、妊娠喪失、早産、低出生体重の頻度は差がなく、自己抗体の有無も関与しなかった[10]。

(iii) システマティックレビューとメタ解析

18 論文、3995 例の SCH のシステマティックレビューとメタ解析では、SCH は妊娠喪失と関連 (RR 2.01; 95% CI, 1.66-2.44)した[11]。

19 論文 47045 例のメタ解析では TSH>97.5 パーセンタイルの SCH では早産リスクが高かった (OR 1.29; 95% CI, 1.01-1.64)[12]。

19 論文 46528 例のシステマティックレビューとメタ解析にて中央値 12.5 週での TSH

の中央値は 1.25 mIU/L であり、TSH の 95 パーセンタイルより高い場合高血圧腎症のリスクが高くなり (OR 1.09; 95% CI, 1.09-2.15)、TPOAb の有無は結果に関与しなかった[13]。

2. 妊娠初期の正常高値 TSH と妊娠転帰

2010 年にイタリアから 4123 例の TPO 抗体陰性の妊婦において、妊娠初期（11 週まで）の TSH が 2.5-5.0mIU/L あった 642 例の中で流産率が 6.1%であり、2.5mIU/L 未満の 3481 例中で流産率が 3.6%であったことと比較し有意に流産率が高かった [1]。

中国での前向き研究にて、妊娠 4－8 週で測定された TSH 値と、甲状腺自己抗体 (TgAb、TPOAb) 陽性の有無で群分けして流産率を比較したところ、抗体陽性の場合にはコントロールと比して、TSH 2.5 mIU/L 未満でも流産率は有意に高く (OR 2.71; 95% CI, 1.43-5.12)、2.5~5.2 mIU/L でさらに高くなった (OR 4.96; 95% CI, 2.76-8.90) [2]。

妊娠後の初診にて TSH がキットの基準範囲の 0.34-5.6 mIU/L の 2497 例（採血は 13 ± 2.42 週、自己抗体陽性含む）において、TSH が高いほど流産、死産のリスクが高かった (OR 1.60; 95% CI, 1.04-2.47)[14]。

13 週までに受診した 1981 例の妊婦（自己抗体陽性含む）では、TSH 2.5mIU/L 未満 1448 例に対して、TSH 2.5-5.0 mIU/L 470 例での妊娠喪失のリスクは有意に高かった（OR 1.589; 95% CI, 1.085-2.329）[15]。

TPO 抗体陰性の 13 週 6 日までに受診した TSH 0.27-10 mIU/L の 2378 例の検討で、TSH 2.5-4.0 mIU/L の 172 例では、TSH 0.27-2.5 の 2161 例と比較しても妊娠糖尿病、高血圧腎症、貧血、早産、低出生体重に差は認めなかった[7]。

3. 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症と児の精神運動発達

(i) 関連ありとする報告

オランダでの前向きコホート研究 Generation R Study での解析で、妊娠 18 週（中央値 13.1 週）までに TSH、FT4 を評価した母親と誕生した児の 1981 組において、母体の TSH 値は 9.9 歳で施行した MRI の灰白質、皮質灰白質容量と関連（特に妊娠 8-14 週で強い関連）し、TSH 1-2 mIU/L を頂値とする逆 U 字を示した。母体の FT4 値とは関連は乏しかった。自己抗体の有無は触れられていなかった[16]。

妊娠 8 週までに母体の甲状腺機能を評価し TPO 抗体陰性、TSH 10 mIU/L 未満の潜在性甲状腺機能低下症にて誕生した 139 例の 2 歳児の精神運動発達を評価したところ、母体の妊娠初期の TSH 4-10 mIU/L で補充が無い場合（n=28）に、2 歳での

Gesell Development Diagnosis Scale で評価した精神運動発達（発達指数、総運動指数、精細な運動指数、適応指数、言語指数、社会的行動指数）が有意に低かった [17]。

妊娠 12.3 ± 3.4 週で母体の甲状腺機能を評価した 1838 例の検討で、TSH > 97.5 パーセンタイル、FT4 2.5-97.5 パーセンタイルの範囲内を SCH とした（n = 74 全体の 4%）とした。生後 6 か月の 1325 例を Ages and Stages Questionnaire で評価、生後 24 か月の 1552 例を Bayley Scales で評価した。甲状腺機能正常の母体から生まれた児に比して、6 か月の評価では男児に社会的感情的な発達が 6.5 points (95% CI, 1.0-12.1) 低く、24 か月において男児で適応行動が 7.4 points (95% CI, 0.1-14.8) 低かった。6 か月、24 か月の児の精神神経発達 (Adaptive behavior) のスコアが低かった [18]。

妊娠 20 週までに甲状腺機能を評価した 1017 例での検討で、TSH が 95 パーセンタイル以上（5-8 週 4.23 mIU/L、9-12 週 3.819 mIU/L）以上の SCH 41 例において、視覚発達低下のリスク（OR 5.34; 95%CI, 1.09-26.16）、神経発達遅延のリスク（OR 10.49; 95%CI, 1.01-119.19）を認めた [8]

(ii) 関連なしとする報告

妊娠 5-25 週（中央値 9 週）で採血した母体から出生した児 1153 組の 5 歳での知能を

Wechsler Primary and Preschool Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)、注意力を test of Everyday Attention for Children at Five (TEACh-5)、運動能力を Movement Assessment Battery for Children (MABC)で評価した。TSH $\geq$ 10 mIU/L の際には認知機能が有意に低かったが、それ以下の場合には TSH0.1-2.49 の群と差は認めなかった [19]。

757 組の母児の検討で、妊娠初期（平均 14 週）で採血した母体 TSH、FT4 評価と、児の発達を評価したところ母体の TSH 値で関連は認めなかった [20]

妊娠初期（平均 10 週）に採血を行った母体から生まれた児 4615 組で TSH $>$ 97.5 パーセンタイルの SCH は 166 例であり、15 歳の言語、読解、記述、数学、社会性、問題解決、運動能力を評価し差は認めなかった [21]。

文献

1. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, *et al.* (2010) Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E44-48.
2. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, *et al.* (2014) Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*.
3. Yuan N, Sun J, Zhao X, Du J, Nan M, *et al.* (2022) Untreated thyroid autoantibody-negative SCH increases the risk of spontaneous abortions. *Endocr Connect* 11.
4. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL (2012) Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3115-3122.
5. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY (2012) Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *Journal of endocrinological investigation* 35: 322-325.
6. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN (2020) Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 105: e2015-2023.
7. Zhu P, Chu R, Pan S, Lai X, Ran J, *et al.* (2021) Impact of TPOAb-negative maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy on adverse pregnancy outcomes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 12: 20420188211054690.
8. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, *et al.* (2011) Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3234-3241.
9. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, *et al.* (2008) Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112: 85-92.
10. Furukawa S, Miyakawa K, Shibata J, Iwashita M (2017) Women with Subclinical Hypothyroidism Are at Low Risk of Poor Pregnancy Outcome in Japan. *Tohoku J Exp Med* 242: 167-172.
11. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, *et al.* (2016) Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 26: 580-590.
12. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, *et al.* (2019) Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 322: 632-641.

13. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, *et al.* (2022) Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 243-252.
14. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ (2009) Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160: 985-991.
15. Hernandez M, Lopez C, Soldevila B, Cecenarro L, Martinez-Barahona M, *et al.* (2018) Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and fetal complications: Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
16. Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA, White T, Muetzel RL, *et al.* (2019) Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 629-637.
17. Chen J, Zhu J, Huang X, Zhao S, Xiang H, *et al.* (2022) Subclinical Hypothyroidism with Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. *Thyroid* 32: 449-458.
18. Chen Y, Luo ZC, Zhang T, Fan P, Ma R, *et al.* (2023) Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 108: 339-350.
19. Andersen SL, Andersen S, Liew Z, Vestergaard P, Olsen J (2018) Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Neuropsychological Performance of the Child at 5 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 660-670.
20. Kampouri M, Margetaki K, Koutra K, Kyriklaki A, Karakosta P, *et al.* (2021) Maternal mild thyroid dysfunction and offspring cognitive and motor development from infancy to childhood: the Rhea mother-child cohort study in Crete, Greece. *J Epidemiol Community Health* 75: 29-35.
21. Nelson SM, Haig C, McConnachie A, Sattar N, Ring SM, *et al.* (2018) Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *Bmj* 360: k452.

5. CQ1

潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法は妊孕性や生産率を改善させるか？

【回答】

・正常高値 TSH の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法は、生産率、流産率、妊娠率を改善させない（エビデンスレベル B）。

・潜在性甲状腺機能低下症の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法は、生産率、妊娠率を改善させ、流産を減少させるかどうかは不明である。（エビデンスレベル D）

【解説】

本 CQ では妊娠前に TSH>キットの非妊娠時の基準値上限（概ね 4mIU/L）かつ FT4 正常を潜在性甲状腺機能低下症、TSH2.5mIU/L～キットの非妊娠時の基準値上限（概ね 4mIU/L）かつ FT4 正常を正常高値 TSH と定義した。既報の潜在性甲状腺機能低下症および正常高値 TSH の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法に関するランダム化比較試験（Randomized clinical trial, RCT）のメタ解析では、レボチロキシン補充療法はコントロール群に比較して生産率、流産率、妊娠率に対して有意

な影響を与えなかった。潜在性甲状腺機能低下症の症例のみを対象としたサブグループ解析では、レボチロキシン補充群はコントロール群に比較して生産率、妊娠率を改善させ、流産を減少させる傾向がある。

対象とした RCT のうち、特に潜在性甲状腺機能低下症の症例を対象とした研究について、バイアスの存在が疑われた。潜在性甲状腺機能低下症の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法の効果を検証する質の高い RCT は不足しており、今後の質の高い研究の増加が求められる。

【考慮したアウトカム】

- ・ 生産率
- ・ 妊娠率
- ・ 流産率

【エビデンス】

- ・ 3つの質の高い RCT で正常高値 TSH の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン補充療法により生産率、妊娠率、流産率は改善しないことが示された。

・潜在性甲状腺機能低下症の症例に対する妊娠前からのレボチロキシン療法は生産率、妊娠率、流産率を改善させる傾向があったが有意な効果は示されなかった。

【文献の要約】

妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症と妊娠率の低下や妊娠関連の有害事象との関連が報告されている(BQ1 参照)。また、妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症と妊娠喪失、早産、妊娠高血圧腎症などの妊娠関連の有害事象との関連が報告されている(1, 2)。近年生殖補助医療(Assisted Reproductive Therapy, ART)による妊娠が増加している。特に ART による妊娠の場合、妊娠成立後の潜在的な TSH 上昇の可能性を考慮し、潜在性甲状腺機能低下症だけでなく、TSH が 2.5mIU/L 以上の甲状腺機能正常の女性に対しても妊娠前からのレボチロキシン補充療法が行われている。しかしながらまだ十分な根拠が示されているとは言えない。

本検討では潜在性甲状腺機能低下症および TSH 正常高値の症例に妊娠前からレボチロキシン補充療法を行った 5 つの RCT のメタ解析を行った。以下にそれぞれの RCT の概容およびメタ解析の結果を記載する。

エジプトの Rahman らは、ART を行う潜在性甲状腺機能低下症 (TSH>4.2mIU/L) の女性 70 名 (抗 TPO 抗体陽性率は不明) を対象とした RCT を

行い 2010 年に報告した。レボチロキシン補充群では ART の 1 ヶ月前からレボチロキシン 50 μ g/日で投与を開始し、TSH を基準域 (0.27-4.2mIU/L) に保つようにレボチロキシン量を調整した。レボチロキシン補充群 (35 名) はコントロール群 (プラセボ群) (35 名) に比較して流産率が有意に低く (9% vs 13%, $p=0.031$)、妊娠率、生産率共に有意に高かった (妊娠率 : 35% vs 10%, $p=0.021$ 、妊娠率 : 26% vs 3%, $p=0.017$)、(3)。その後、論文中の流産率と妊娠率に関する表の%は絶対数であったと訂正され、レボチロキシン補充群はコントロール群と比較して流産率には差はなくなったが (9 名 vs 13 名, $p=0.4403$)、妊娠率は有意に高かった (35 名 vs 10 名, $p<0.001$)。彼らの報告はレボチロキシン補充群での妊娠率が 100%であり、これ以後の報告に比較して明らかにレボチロキシン介入群の成績が良好である。

韓国の Kim らは、2011 年に ART を行う潜在性甲状腺機能低下症($TSH>4.5mIU/L$)の女性 64 名 (抗 TPOAb 陽性は 79.7%) を対象とした RCT の報告を行った。レボチロキシン補充群では卵巣刺激の初日からレボチロキシン 50 μ g/日投与を開始し、妊娠第 1 三半期の間 $TSH<2.5mIU/L$ を維持するようにレボチロキシン量を調節した。レボチロキシン補充群 (32 名) はコントロール群 (32 名) に比較して妊娠率に有意差はなく (53.1% vs 37.5%, NS)、流産率は有意に低く (0% vs 33%, $p=0.021$)、生産率は有意に高かった (53.1% vs 25.0%, $p=0.039$) (4)。

中国の Wang らは、2007 年に ART を行う甲状腺機能正常($TSH0.50\sim$

4.78mIU/L)、抗 TPO 抗体陽性の 600 名の女性を対象とした RCT の報告を行った。

レボチロキシン補充群では卵巣刺激の 2-4 週前からレボチロキシン 12.5-50 μ g/kg/日 (TSH 値と体重により調整)を投与し、妊娠第 1 三半期 0.1-2.5mIU/L、妊娠第 2 三半期 0.2-3.0mIU/L、第 3 三半期 TSH0.3-3.0mIU/L を保つようにレボチロキシン量を調節した。レボチロキシン補充群 (300 名) とコントロール群 (非介入群) (300 名) では流産率、妊娠率、生産率に有意差はなかった (流産率 : 10.3% vs 10.6%, absolute rate difference 【RD】 -0.34% 【95%CI -8.65%~8.12%】、妊娠率 : 35.7% vs 37.7%, absolute RD -2.00% 【95%CI -9.65%~5.69%】、生産率 : 31.7% vs 32.3%, absolute RD -0.67% 【95%CI -8.09%~6.77%】) (5)。TSH 2.5 以上の症例 344 名を対象としたサブ解析では、レボチロキシン補充群 (233 名) はコントロール群 (111 名) に比較して生産率、妊娠率共に有意差なく (生産率 : risk ratio (RR) 1.08; 95%CI 0.72-1.61、妊娠率 : RR1.12; 95%CI 0.77-1.63)、流産率は高い傾向があるものの有意差がなかった (RR2.41; 95%CI 0.30-19.69)。

英国の Dhillon-Smith らは甲状腺機能正常(TSH0.44-3.63mIU/L)の抗 TPO 抗体陽性の 952 名の女性 (ART の割合は 12.5%) を対象とした RCT を行い、2019 年に報告した。レボチロキシン補充群では妊娠前からレボチロキシン 50 μ g/日を投与し、用量調整は行わなかった。妊娠 34 週までフォローできた 940 名のうち、レボチロキシン補充群 (470 名) はコントロール群 (プラセボ群) (470 名) に比較して生産率に有意差

はなかった(RR0.97; 95%CI 0.83-1.14)。TSH>2.5mIU/L の症例 303 名を対象としたサブ解析でも、レボチロキシン補充群 (145 名) はコントロール群 (148 名) に比較して生産率に有意差はなかった (RR0.94; 95%CI 0.70-1.25) (6)。

van Dijk らはオランダ、ベルギー、デンマークの甲状腺機能正常 (その施設の基準値による) で抗 TPO 抗体陽性かつ 2 回以上の妊娠喪失歴のある 187 名の女性 (ART の割合は 12.3%) を対象とした RCT を行い、2022 年に報告した。レボチロキシン補充群では妊娠前からレボチロキシン 0.1-1.0 μ g/kg/日 (TSH 値と体重により調整) を投与し、用量調整は行わなかった。レボチロキシン補充群 (94 名) はコントロール群 (プラセボ群) (93 名) に比較して生産率に有意差がなかった (RR 1.03; 95%CI 0.77-1.38)。TSH>2.5mIU/L の症例 69 名を対象としたサブ解析でも、レボチロキシン補充群 (39 名) はコントロール群 (30 名) に比較して生産率に有意差はなかった (RR0.77; 95%CI 0.49-1.20) (7)。

これらの研究についてメタ解析を行った。生産率に関するデータは 5 研究 (3-7) で得られ、レボチロキシン補充群ではコントロール群に比較して生産率を改善させる傾向が疑われたものの、有意ではなかった (risk ratio (RR) 1.41; 95% confidential interval (CI) 0.84-2.36; p=0.20)。妊娠率に関するデータは 3 研究 (3-5) で得られ、全てが ART による妊娠に関する研究だった。レボチロキシン補充群ではコントロール群に比較して妊娠率を改善させる傾向が疑われたものの、有意ではなかった (RR 1.73;

95%CI 0.88-3.39; $p=0.11$)。流産率に関するデータは3研究(3-5)で得られ、これも全てがARTによる妊娠に関する研究だった。レボチロキシン補充群ではコントロール群に比較して流産率を減少させる傾向が疑われたものの、有意ではなかった(RR 0.46; 95%CI 0.11-2.00; $p=0.30$)。潜在性甲状腺機能低下症の症例のみを対象としたサブグループ解析では、対象の2研究(3, 4)はいずれもARTによる妊娠に関する研究であり、レボチロキシン補充群はコントロール群に比較して生産率、妊娠率を改善させ、流産を減少させる傾向があった(生産率: RR4.04; 95%CI 0.94-17.25, $p=0.06$ 、妊娠率: RR2.20; 95%CI 0.95-5.18, $p=0.07$ 、流産率: RR0.28; 95%CI 0.07-1.06, $p=0.06$)。

解析対象とした研究のうち、Kimら(4)とWangら(5)の研究はコントロール群がプラセボではなく、実行バイアスが疑われ、Rahmanら(3)の研究はこれ以後の報告に比較して明らかにレボチロキシン介入群の妊娠率が良好である、等の問題がある。

今後の質の良いRCTの蓄積が待たれる。

【文献】

1. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, *et al.* (2016) Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*

26:580-590

2. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, *et al.* (2022) Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:243-252
3. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA (2010) Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract* 16:792-797
4. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, *et al.* (2011) Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 95:1650-1654
5. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, *et al.* (2017) Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:2190-2198
6. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, *et al.* (2019) Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N*

Engl J Med 380:1316-1325

7. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, *et al.* (2022) Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:322-329.

6. CQ2

妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対するレボチロキシン補充療法は妊娠転帰や児の精神運動発達を改善させるか？

【回答】

- 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症や正常高値 TSH に対するレボチロキシン補充療法は、生産率、流産率を改善させない（エビデンスレベル B）。ただし、流死産を繰り返す症例に対しては改善させる可能性がある。（エビデンスレベル B）
- 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン補充療法は、早産率を減少させる可能性がある（エビデンスレベル C）。正常高値 TSH に対しては早産率を改善させない（エビデンスレベル B）。
- 妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン補充療法は、児の IQ に影響しない。（エビデンスレベル C）

【解説】

これまで報告されたランダム化比較試験（RCT）では、妊娠初期～中期の TSH > 2.5 mIU/L の一般妊婦に対して、レボチロキシン補充療法による生産率や流産率の改善は認めなかった。しかし流産率が高い妊娠 8 週未満を過ぎて治療を開始された妊婦

が含まれており、治療開始が遅かった可能性がある。早産率の解析では、TSH>約 4 mIU/L の妊婦では改善傾向が認められたが、2.5-約 4 mIU/L の妊婦では改善しなかった。また中国からの 1 研究では、流死産を繰り返す TSH>2.5 mIU/L の妊婦においてレボチロキシン治療により生産率や妊娠喪失率が改善することが示唆されたが、さらなる研究の蓄積が必要である。

児の精神運動発達の重要なアウトカムは IQ である。2 つの RCT 研究において、妊娠初期～中期の潜在性甲状腺機能低下症妊婦に対するレボチロキシン補充療法により IQ は上昇しなかった。しかしいずれの RCT にも妊娠中期から治療が開始された妊婦が含まれていることから、少なくとも妊娠中期からの治療の有益性は考えにくい、初期からの治療の有益性については必ずしも明らかではない。ただしそもそも潜在性甲状腺機能低下症妊婦の児で神経認知機能が低下しているか否かについて一定の知見が得られていないことにも注意が必要である。

【考慮したアウトカム】

- 生産率
- 流産率
- 早産率

- 児の IQ

【エビデンス】

- 妊娠初期～中期の潜在性甲状腺機能低下症または正常高値 TSH (TSH>2.5 mIU/L) に対するレボチロキシン補充療法により、生産率や流産率は改善しない。
- 流死産を繰り返す妊婦では、妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症または正常高値 TSH (TSH>2.5 mIU/L) に対するレボチロキシン補充療法により、生産率や流産率が改善する可能性がある。
- 妊娠初期～中期の潜在性甲状腺機能低下症妊婦 (TSH > 約 4 mIU/L) に対するレボチロキシン補充療法により、早産率が低下する傾向があるが、正常高値 TSH の妊婦 (TSH 2.5-約 4 mIU/L) では低下しない。
- 妊娠初期～中期の潜在性甲状腺機能低下症妊婦 (TSH > 約 4 mIU/L) に対するレボチロキシン補充療法により、児の IQ は上昇しない。

【文献の要約】

1. 妊娠転帰（特に生産率、流産率、早産率）について

妊娠転帰で最も重要なアウトカムは生産率、流産率であり、これに早産率を合わせた3つのアウトカムについて、これまで複数のRCTが行われている。2006年にイタリアのNegroらが、TPO抗体陽性でTSH>2.5 mIU/Lを含む甲状腺機能正常（TSH0.27-4.2 mIU/L）妊婦におけるRCTを報告した[1]。レボチロキシン治療開始時期は5-20週（平均10週）であり、レボチロキシン治療群（57人）は無治療群（58人）に比べて流産率、早産率が有意に低かった。2017年以降に他の研究グループからRCTの結果が報告されたが、一般妊婦の生産率および流産率について有意なレボチロキシン治療の有益性を認めた報告はない。早産率についてはTSH>約4 mIU/Lの潜在性甲状腺機能低下症妊婦でレボチロキシン治療の有益性が示唆されている。以下にこれらのRCT、およびメタ解析の結果について概説する（表1参照）。

米国のCaseyらは、TSH $\geq$ 4mIU/L以上の妊婦において、レボチロキシン治療群339人、対照群（プラセボ群）338人のRCTを実施した[2]。レボチロキシンは150 μ g/日で開始され、妊娠期間中に用量調整が行われた。流産・死産率および早産率は、レボチロキシン治療群とプラセボ群で有意差はなかったが、治療開始時期が平均16.7週であり、妊娠中期の妊婦が多く含まれると考えられた。その他妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、常位胎盤早期剥離、新生児仮死などのアウトカムについても両群間で有意差はなかった。なおこの研究では尿中ヨウ素が測定されていて、対象者のヨウ素摂取はほぼ充足していると考えられた。

イランの Nazarpour らは、妊娠 20 週まで（平均 11 週）にスクリーニングを行い、TPO 抗体陽性と陰性妊婦に分けてそれぞれ RCT を行った。レボチロキシンは体重に応じた用量で開始され、その後の用量調整はなかった。TPO 陽性の RCT では、TSH 正常～高値（0.1-10 mIU/L）の妊婦において、流産率および早産率はレボチロキシン治療群と無治療群で有意差はなかった[3]。しかしサブ解析において、TSH<4 mIU/L の妊婦では早産率に有意差はなかったものの、TSH≥4 mIU/L の妊婦ではレボチロキシン治療群で有意に低かった。ただし流産が多い妊娠 8 週以前に治療を開始した症例は 35.7%と少なく、流産率を評価するには治療開始時期が遅かった可能性が示唆された。そのため TPO 抗体陰性かつ TSH 高値（2.5-10 mIU/L）妊婦の RCT では早産率のみが解析され、レボチロキシン治療群、無治療群で有意差はなかった[4]。TSH≥4 mIU/L の妊婦におけるサブ解析では、レボチロキシン治療群は無治療群に比べて早産リスクが有意に低かった（リスク比(95%信頼区間)：0.39 (0.15-0.98)）。

中国の Zhao らは、第 1 三半期（8-10 週）に TSH>2.5 mIU/L、TPO 抗体陽性率 32%の妊婦において、第 1 三半期に治療開始した 31 人、第 2 三半期に治療開始した 31 人、無治療 31 人の 3 群で妊娠転帰を比較した[5]。レボチロキシンは 25 μg/日で開始され、その後の用量調整が行われた。妊娠喪失率に有意差はなかったが、早産、妊娠喪失、出産後出血、低出生体重を合わせた解析では、第 1 三半期に治療した群で有意に低かった。

スペインの Lázaro らは、TSH 正常高値 (2.5-4.9 mIU/L)、TPO 抗体陽性率 17% の妊婦において、第 1 三半期に治療を開始した 181 人と無治療群 182 人の RCT を報告した[6]。レボチロキシンは体重に応じた用量で開始され、その後の用量調整はなかった。流産率および早産率はいずれも有意差はなかった。

中国の Leng らは、妊娠 12 週未満の TPO 抗体陰性かつ TSH 2.5-10 mIU/L の妊婦について、2 回以上の流死産がある妊婦とない妊婦でそれぞれ RCT を行った[7]。レボチロキシンはスクリーニングの 4-8 日後に 50 μ g/日で開始され、その後の用量調整はなかった。2 回以上の流死産がないレボチロキシン治療群 (112 人) と無治療群 (115 人) の RCT では、生産率、妊娠喪失率、早産率にいずれも有意差はなかった。2 回以上の流死産がある RCT では、レボチロキシン治療群 (131 人) は無治療群 (136 人) に比べ、生産率は有意に上昇、妊娠喪失率は有意に低下、早産率は低下傾向があった ($P=0.054$)。その他妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、常位胎盤早期剥離、在胎不当過小などのアウトカムについては両群間で有意差はなかった。

TSH > 2.5 mIU/L の妊婦の妊娠転帰が入手できた 6 論文[2] [3] [4] [5] [6] [7] についてメタ解析を行った[8]。レボチロキシン治療により生産率は改善せず (リスク比 (95%信頼区間) : 1.03 (0.98, 1.09)、 $P=0.23$)、TSH 2.5-約 4 mIU/L と TSH >約 4 mIU/L に分けたサブグループ解析でグループ間の差もなかった ($P=0.58$)。流産率については、繰り返す流死産の既往がない一般妊婦では流産率は改善せず (リスク比

(95%信頼区間) : 1.01 (0.66, 1.53)、 $P=0.97$)、TSH 2.5-約 4 mIU/L と TSH >約 4 mIU/L に分けたサブグループ解析での差もなかった ($P=0.38$)。しかしながら、流産率が最も高い 8 週未満を過ぎて治療を開始された妊婦が含まれていることから、より初期に治療を開始した場合の有益性は必ずしも明らかではない。繰り返す流産の既往がある妊婦では流産率の低下を認めたが (リスク比 (95%信頼区間) : 0.54 (0.37, 0.79)、 $P=0.002$)、1 研究のみの結果であり、さらなる研究の蓄積が必要である。早産率のメタ解析では、TSH 2.5-約 4 mIU/L と TSH >約 4 mIU/L に分けたサブグループ解析で有意なグループ間の差が認められた($P=0.04$)。TSH>約 4 mIU/L ではレボチロキシン治療群で早産率は低下の傾向があったが (リスク比(95%信頼区間) : 0.47 (0.20, 1.10)、 $P=0.06$)、TSH2.5-4 mIU/L では低下しなかった (1.35 (0.79, 2.31)、 $P=0.28$)。その他、妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、帝王切開、常位胎盤早期剥離、新生児入院、在胎不当過小児についてのメタ解析ではいずれもレボチロキシン治療による改善はなかった。

これまでの RCT の Limitation は、流産率の高い妊娠週数を過ぎて治療を開始された妊婦が含まれていることから流産率の評価が困難である研究があること、レボチロキシンの用量調整がされず過剰/不足投与の懸念がある研究があること、対象者数が少ない研究が多いこと、対照はほとんど無治療群でありプラセボが投与されていないこと、日本人対象の研究がないこと、TSH 値のレベルや甲状腺自己抗体の有無、ヨウ素

充足状況の影響の検討が不足していることが挙げられる。また対象妊婦の平均年齢は 27～32 歳であったが、妊娠転帰に影響を及ぼす重要な因子である妊婦の年齢が、レボチロキシンの有益性にどのように影響しているかは検討できていない。

2. 児の精神運動発達（特に IQ）について

児の精神運動発達の最も重要な指標は IQ であり、これまでに児の IQ を検討した RCT は 2 研究である。Lazarus らは、英国とイタリアの TSH 高値または/かつ FT4 低値の妊婦に対して、Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) と名付けた RCT を行った[9]。妊娠 15 週 6 日以内の妊婦から血液検体の提供を受け、スクリーニング群（ただちに TSH と FT4 の測定を行う）と、対照群（血清を保存し出産後に測定を行う）に割り付けた。TSH > 97.5 パーセンタイル、FT4 < 2.5 パーセンタイル、またはその両方の場合にスクリーニング陽性とし、レボチロキシンを 150 μ g/日で開始し、その後に用量調整がされた。治療開始時期の中央値は 13 週 3 日であった。主解析は低 T4 血症の妊婦を含んでいたが、サブ解析として潜在性甲状腺機能低下症妊婦の解析も行われており、いずれの解析でも児の 3 歳時の平均 IQ スコアや IQ < 85 未満の割合は、スクリーニング群（レボチロキシ治療群）390 人と対照群（無治療群）404 人で有意差はなかった。米国の Casey らは TSH $\geq$ 4mIU/L の妊婦において、前述

の妊娠転帰のほか、5歳時のIQをアウトカムとして解析を行った。レボチロキシン治療群 323 人とプラセボ群 326 人で比較したところ、IQ の中央値に有意差はなく、TPO 抗体の有無は、治療効果に影響はなかった (P for interaction=0.20) [2]。これら 2 論文についてメタ解析を行ったところ、潜在性甲状腺機能低下症妊婦におけるレボチロキシン治療による児の IQ の上昇はなかった (Standard mean difference (95%信頼区間): -0.03 (-0.15, 0.09)、 $P=0.64$) [8]。しかしこれらの RCT では、治療開始時期が妊娠中期の妊婦も多いと考えられ、少なくとも妊娠中期からの治療の有益性は考えにくいものの、初期からの治療の有益性については必ずしも明らかではない。

その他の RCT においても、児の精神運動発達に対するレボチロキシン治療の有益性を認めた報告はない。Lazarus ら [9] のフォローアップ研究として、児の 9 歳時の IQ が検討された [10]。IQ 低下の割合は、甲状腺機能正常群 202 人、TSH 高値または/かつ FT4 低値のレボチロキシン治療群 119 人、無治療群 98 人の 3 群間で差がなかった。さらに 9 歳時の注意欠陥/多動性障害 (ADHD) や自閉症スペクトラム障害 (ASD) 症状についても 3 群間で差がなかった [11]。イランの Nazarpour らは、妊娠 20 週までに甲状腺機能のスクリーニングを行ったレボチロキシン治療群 189 人、無治療群 168 人、甲状腺機能正常群 737 人において、児の 3 歳時に Ages and Stages Questionnaires (ASQ) を用いて 5 つの領域 (コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、社会的・個人的領域) が評価したが、3 群間の有意差はなかった。

このように甲状腺機能正常妊婦の児に比べて無治療群で明らかな神経運動発達の低下が見られず、治療群でレボチロキシンの有益性も見られなかったこと、さらに観察研究においても潜在性甲状腺機能低下症妊婦の児で神経認知機能が低下するか否かについて一定の知見が得られていないこと（BQ 2 を参照）は、児の神経運動発達におけるレボチロキシンの有益性を考える上で考慮すべきと思われる。さらにレボチロキシン治療により FT4 が高値になった過剰投与の症例では、より ADHD や ASD 症状を呈したという結果も報告されており[11]、慎重なレボチロキシン用量管理の必要性が示唆される。

【文献】

1. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, *et al.* (2006) Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587-2591
2. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, *et al.* (2017) Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 376:815-825
3. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, *et al.* (2017) Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 176:253-265
4. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, *et al.* (2018) Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 103:926-935
5. Zhao L, Jiang G, Tian X, Zhang X, Zhu T, *et al.* (2018) Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 34:845-848

6. Lázaro VA, del Val TL, Lacalle CG, Moreno BT, Carvajal GC, *et al.* (2019) Slightly elevated thyrotropin levels in pregnancy in our clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr* 66:620-627
7. Leng T, Li X, Zhang H (2022) Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 38:488-494
8. Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, Yoshihara A, Kobayashi S, *et al.* (2024) Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid* 34:519-530
9. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, *et al.* (2012) Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 366:493-501
10. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, *et al.* (2018) Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1583-1591
11. Hales C, Taylor PN, Channon S, McEwan K, Thapar A, *et al.* (2020) Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 105:e416-e427

表 1

文献	国	TSH (mIU/L)	TPOAb 陽性率	平均年 齢	スクリーニン グ時期 /介入 時期	介入数 : 対照数*	レボチロキシン量	生産率・流産率 (介入群:対照群)	早産率 (介入群:対照群)
Negro, 2006[1]	イタリ ア	0.27-4.2	100%	30 歳 (介入群)	5-20 週, 平均 10.4 週 (介入 群) /3-7 日後	57:58	TSH、体重、TPO 値に 応じた量で開始。開始 後の調整なし。平均 49.7±14μg/日	流産率: 3.5%:13.8% ($P<0.05$)	7% : 22.4% ($P<0.05$)
Lazaro, 2019[6]	スペイ ン	2.5-4.9	17%	32 歳	7-13 週, 平均 12.55 週/記載 なし	181:182	体重に応じた量で開 始。TSH 3 未満に調整	流産率: 2.8%:3.3% ($P=0.78$)	6.2%:4.4% ($P=0.40$)
Nazarpour, 2017[3]	イラン	0.1-10	100%	26.7 歳	<20 週, 平均 11.4 週 /記載 なし	56:58	TSH、体重、TPO 値に 応じた量で開始。開始 後の調整なし	流産率: 3.6%:3.4% (有意差 なし)	7.1%:23.7% ($P<0.05$) TSH<4 のサブ解析 11.1%:16.7% ($P=0.69$) TSH≥4 のサブ解析 5.3%:29.4% ($P=0.01$)
Nazarpour, 2018[4]	イラン	2.5-10	0%	27.0 歳 (介入群)	<20 週, 平均 11.4 週 (介入 群) /記載なし	183:183	TSH、体重、TPO 値に 応じた量で開始。開始 後の調整なし	データなし	9.8% : 11.5% ($P=0.61$) TSH≥4 のサブ解析 リスク比 (95%信頼区間): 0.39 (0.15- 0.98), $P=0.04$
Leng, 2022[7]	中国	2.5-10 2 回以上 の流死 産なし	0%	28.62 歳 (介入群)	<12 週 /4-8 日 後	112:115	50μg/日	生産率: 69.6%:61.7% ($P=0.210$) 妊娠喪失率: 21.4%:19.1% ($P=0.667$)	2.6%:9.9% ($P=0.097$)
Leng, 2022[7]	中国	2.5-10 2 回以上 の流死 産あり	0%	29.52 歳 (介入群)	<12 週 /4-8 日 後	131:136	50μg/日	生産率: 70.2%:47.1% ($P<0.001$) 妊娠喪失率: 21.4%:39.7% ($P<0.001$)	11.9%:34.3% ($P=0.054$)
Zhao, 2018[5]	中国	>2.5	32.3%	27.2 歳 (第 1 三 半期介 入群)	8-10 週 /2 日 後	第 1:第 2 三半期介 入:対照 31:31:31	25μg/日で開始。TSH 3 以下に調整	妊娠喪失率: 0%:3.2%:3.2% ($P=0.599$)	3.2%:19.4%:19.4% ($P=0.107$)

Casey, 2017[2]	米国	>4.0	不明	27.7 歳 (介入群)	8-20 週,平均 16.7 週 /記載 なし	339:338	100μg/日で開始。TSH 0.1-2.5 に調整	流死産率: 1%:2% ($P=0.36$)	9%:11% ($P=0.44$)
-------------------	----	------	----	-----------------	-------------------------------	---------	-------------------------------	--------------------------	---------------------

*対照群は Casey 2017 のみプラセボ投与、他は無治療。