

妊娠初期に投与されたチアマゾール (MMI) の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study : POEM study) : 中間報告

POEM ステディグループ : 荒田 尚子¹⁾、村島 温子¹⁾、伊藤 真也²⁾、大橋 靖雄³⁾、小野瀬 裕之⁴⁾、窪田 純久⁵⁾、小崎 健次郎⁶⁾、小崎 里華⁷⁾、田尻 淳一⁸⁾、浜田 昇⁹⁾、日高 洋¹⁰⁾、深田 修司⁸⁾、百溪 尚子¹¹⁾、吉川 裕之¹²⁾、¹⁾妊娠と薬情報センター・成育医療研究センター母性医療診療部、²⁾トロント大学小児科、³⁾東京大学大学院 医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学、⁴⁾金地病院、⁵⁾隈病院内科、⁶⁾慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター、⁷⁾成育医療研究センター器官病態系内科遺伝診療科、⁸⁾田尻クリニック、⁹⁾すみれ病院、¹⁰⁾大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学、¹¹⁾東京都予防医学協会内分泌科、¹²⁾筑波大学大学院 人間総合科学研究科

【目的】”チアマゾール奇形症候群”と言われているチアマゾール (MMI) 曝露と関連の疑われている先天異常の頻度が妊娠初期の MMI 曝露により増加するかどうかを明らかにする。

【対象】2008年1月から5年間を予定し、全国甲状腺専門施設に通院中である妊娠の判明したバセドウ病女性を対象とし、同施設から妊娠と薬情報センターに登録。

MMI 群 : 妊娠第一期 (~妊娠 11 週 6 日) もしくは第一期中の登録時までに、MMI を最低 1 回以上投薬されていること。(同時期にプロピルチオウラシル (PTU) または無機ヨードの投薬がある症例を含む)

PTU 群 : 1. 妊娠第一期もしくは第一期中の登録時までに PTU を最低 1 回以上投薬されていること (第一期中の登録時の PTU 投薬開始例も含む)、2. 同時期に無機ヨードの投薬はあっても差し支えない。同時期に MMI の投薬歴のある症例は除外。

非抗甲状腺薬群 : 1. 以前にバセドウ病と診断されたことがあるが、薬物療法、手術療法、またはアイソトープ治療によって薬物療法を中止できた状態で妊娠が判明していること、2. 妊娠第一期もしくは第一期中の登録時までに無機ヨードの投与はあっても差し支えない。同期間に抗甲状腺薬 (MMI か PTU) の投薬歴のある症例 (第一期中の登録時の抗甲状腺薬の投与開始例も含む) は除外。

除外規定 : 1. 糖尿病、高血圧、てんかん、うつ、心疾患など催奇形性を疑われている薬剤が必要か、もしくはそれ自体に催奇形性が疑われる疾患の合併がある場合、2. 妊娠第一期中の飲酒量が 7 ドリンク相当以上/週であり、妊娠判明後も飲酒を中止していない場合、3. 妊娠第一期中に喫煙歴があり、妊娠判明後禁煙を実施していない女性で毎日 20 本/日以上喫煙歴のある場合、4. 登録時までに胎児エコーなどで異常所見を指摘された場合。

【評価項目】MMI と関連しているといわれている先天異常（以下、「MMI 関連先天異常」）の頻度。MMI 関連先天異常とは：1. 後鼻孔閉鎖、2. 食道閉鎖および、または気管食道ろう、3. 頭皮欠損、4. umbilical duct defects（さい腸ろうまたは尿膜管残存）、5. さい帯ヘルニアのいずれかもしくは合併。以上を併せた一般推定発生頻度は約 1000 人に 1 例*。

【結果】研究経過中に予想以上の MMI 関連先天異常発生の可能性が疑われたため、2011 年 1 月から該当先天異常例の報告毎に統計学的判断を行うモニタリング（ベイズ流手法を用いた研究モニタリング）を実施した。2011 年 6 月の時点で MMI 群に妊娠結果取得 95 例中 5 例に MMI 関連先天異常をみとめ（1.7～11.9%（95%信頼区間））、MMI 関連先天異常発生オッズ比が一般推定発生頻度（0.1%）に対して 20 を超えることがほぼ確実と考えられ 2011 年 6 月 20 日の時点の収集結果を用いて中間解析を行った。MMI 群 85 生産児中該当先天異常 5 例をみとめ、PTU 群 121 生産児および非抗甲状腺薬群 83 生産児中には 1 例も認められなかった。

表 1：バセドウ病 3 群における MMI 関連先天異常を伴った児の数と発生率

投与群	生産児数	MMI 関連 先天異常数	MMI 関連先天異常発生率 (%) (95%信頼区間)
MMI 群	85 例	5 例	1.9～13.2
PTU 群	121 例	0 例	0.0～2.4
非抗甲状腺薬群	83 例	0 例	0.0～3.5

児に MMI 関連先天異常を合併した 5 症例は全てさい腸管関連奇形をみとめ、そのうち 3 例はさい帯ヘルニアを合併し、1 例は頭皮欠損を合併した複合先天異常であった。5 例とも、やむを得ず妊娠初期のみならず全期にわたって MMI 継続投与の必要性があり継続された症例であった。MMI 群のうち妊娠 12 週までに MMI を中止または他剤に変更された症例は 38 例であったがこれらの症例に MMI 関連先天異常発生はなかった。

【結論】

- ・妊娠初期の MMI 継続服用は MMI 奇形症候群の発生と密接な関連性があることが強く示唆された。
- ・PTU やバセドウ病自体と MMI 関連先天異常発生との関連性、および妊娠判明後早期の MMI 中止例における同先天異常発生の有無については、今後症例数を増やして検討を行う必要がある。

* MMI 関連先天異常の一般推定発生頻度は下記データから類推し 0.1%と仮定した。

後鼻孔閉鎖 : 0/10,000¹⁾ ; 食道閉鎖/気管食道ろう : 2.52~5.03/10,000¹⁾ ; 頭皮欠損 :
2.64/10,000²⁾ ; 臍腸管異常 : 非常に稀 (データなし) ; 臍帯ヘルニア : 2.96-3.95/10,000¹⁾

¹⁾ *JAOG data from Annual report 2009 with data for 2007 (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research),* ²⁾ *Van Dijke CP, Ann Intern Med 106; 60, 1987.*