

# Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

THYROID

Volume 21, Number 10, 2011

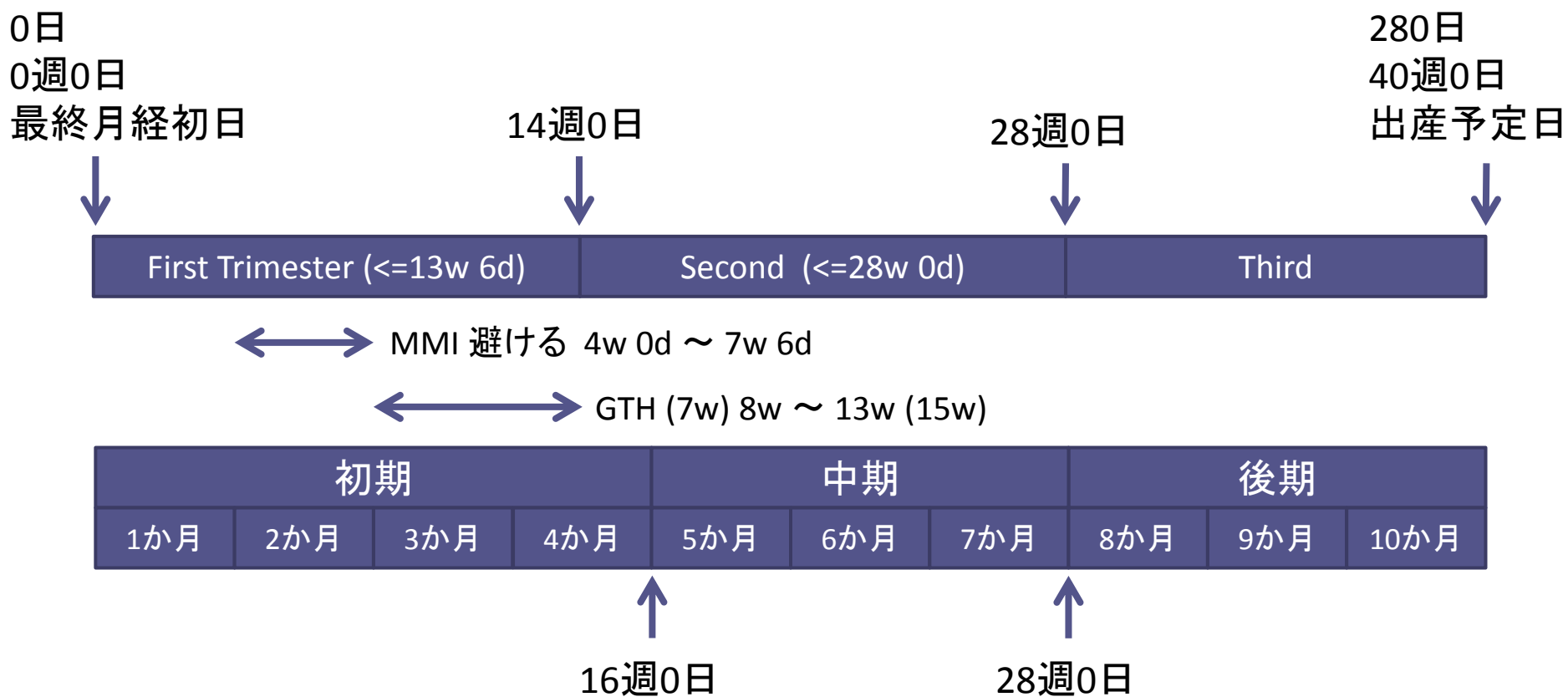
## 84のQuestion と 76のRecommendation で構成

- THYROID FUNCTION TESTS IN PREGNANCY
  - Question 1 - 3, Recommendation 1 - 5
- HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY
  - Question 4 - 25, Recommendation 6 - 21
- THYROTOXICOSIS IN PREGNANCY
- CLINICAL GUIDELINES FOR IODINE NUTRITION
- SPONTANEOUS PREGNANCY LOSS, PRETERM DELIVERY, AND THYROID ANTIBODIES
- THYROID NODULES AND THYROID CANCER
- POSTPARTUM THYROIDITIS
- THYROID FUNCTION SCREENING IN PREGNANCY
- FUTURE RESEARCH DIRECTIONS

# 推奨の強さ

Level	定義
A	強く推奨する
B	推奨する
C	ルーチンに行うことを推奨も反対もしない 改善につながる確かなエビデンスがあるが、利益と害のバランスが非常に接近していて、全般的な推奨はできない
D	無症候患者にルーチンに行うことに反対する
I	ルーチンに行うことに対して推奨または反対するだけのエビデンスが無い

# 妊娠期間に関する定義



Trimesterの定義はThe American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)によるもの

# THYROID FUNCTION TESTS IN PREGNANCY

## Question 1: How do thyroid function tests change during pregnancy?

- TT4、TBGは6 - 8週までに上昇し、出産まで高値が続く。
- hCGのTSH活性により、TSHは1<sup>st</sup> Trim のうちから下がってくる。妊娠中はしばしば通常の下限值である0.4 $\mu$ U/mLを下回る。
- ほとんどの研究では、FT4は妊娠が進むにつれて低下する。妊娠中のTBG増加とアルブミン濃度の低下によりFT4のイムノアッセイの信頼性が低下することを考慮に入れておく必要がある。

## Question 2: What is the normal range for TSH in each trimester?

- RECOMMENDATION 1
  - 各Trimごとの基準値を設定すべきである。(Level B)
- RECOMMENDATION 2
  - もし、妊娠中のTSH基準値を設けていないときは、下記の基準値が推奨される。(Level I)
    - 1<sup>st</sup> Trim 0.1 - 2.5
    - 2<sup>nd</sup> Trim 0.2 - 3.0
    - 3<sup>rd</sup> Trim 0.3 - 3.0
  - 解説中のコメント
    - 正常妊娠のsmall percentageでTSHが測定感度以下になることもある。
    - 潜在性亢進症は妊娠のアウトカムには影響しないので、測定レンジ内のTSH低値なら臨床的な意義はなさそうである。

## Question 3: What is the optimal method to assess FT4 during pregnancy?

- RECOMMENDATION 3
  - 妊娠中のFT4測定の適切な方法は、血清の透析液または限外濾過液を liquid chromatography/tandem mass spectrometryによる測定である。(Level A)
- RECOMMENDATION 4
  - 上記以外の測定法ではその限界に気をつける。TSH測定がより正確な指標である。(Level A)
- RECOMMENDATION 5
  - 測定方法と各Trim に対応した基準値が必要である。(Level B)

# HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY

## Question 4: What are the definitions of OH and SCH in pregnancy?

- OH
    - TSH > 2.5 and low FT4 (FT4はTrim ごとの基準値で評価)
    - TSH  $\geq$  10 (FT4値にかかわらず)
  - SCH
    - TSH >2.5 And TSH < 10 And normal FT4
- 注: この基準値については1<sup>st</sup> Trimに適応とは書かれていないが、2<sup>nd</sup> Trim と 3<sup>rd</sup> Trimは > 3としていいのでは

## Question 5: How is isolated hypothyroxinemia defined in pregnancy?

- TSH正常で、FT4が妊娠時基準値の下5ないし10パーセンタイル

## Question 6: What adverse outcomes are associated with OH in pregnancy?

- OHは常に下記との関係が認められる
  - 妊娠合併症(妊娠高血圧など)のリスク
  - 胎児の神経系発達への有害な影響
  - 未熟児
  - 低体重児
  - 流産

## Question 7: What adverse outcomes are associated with SCH in pregnancy?

- SCHは流産等の妊娠合併症のリスク増加と関連している。しかし、それと異なる報告もみられる。
- 神経系発達のリスク増加とも関連している可能性があるが、はっきりとは示されていない。
- OHと比較してSCHのデータは一定しない。

## Question 8: What adverse outcomes are associated with isolated hypothyroxinemia in pregnancy?

- サイロキシンだけの低値が胎児の発達に悪影響を及ぼすかどうかは議論中である。
  - isolated hypothyroxinemiaの母親から生まれた子供では、3歳の時点のコミュニケーション能力の発達において1.5～2倍のリスクで悪影響があるという報告がある。

## Question 9: Should OH be treated in pregnancy?

- RECOMMENDATION 6
  - OHは妊娠時には治療されなければならない。  
(Level A)

## Question 10: Should isolated hypothyroxinemia be treated in pregnancy?

- RECOMMENDATION 7
  - 妊娠中のisolated hypothyroxinemia は治療すべきでない。(Level C)

# Question 11: Should SCH be treated in pregnancy?

- RECOMMENDATION 8

- 自己抗体陰性のSCHにおいては、RCTが無いために、LT4投与を推奨、あるいはそれに反対する十分なエビデンスがない。(Level I)

- RECOMMENDATION 9

- TPOAb陽性のSCHはLT4治療を行うべきである。(Level B)
  - 注) TPOAb陽性のSCHに対してLT4介入のRCTがあり、妊娠のアウトカムへの悪影響の減少効果が示されている。

## Question 12: When provided, what is the optimal treatment of OH or SCH?

- RECOMMENDATION 10
  - LT4の経口投与が推奨治療である。T3あるいは乾燥甲状腺末は使用しないよう強く求める。(Level A)

# Question 13: When provided, what is the goal of OH or SCH treatment?

- RECOMMENDATION 11

- 各Trim の基準値内にコントロールすることがゴールである。(Level A)

1 <sup>st</sup> Trim	0.1 - 2.5
----------------------	-----------

2 <sup>nd</sup> Trim	0.2 - 3.0
----------------------	-----------

3 <sup>rd</sup> Trim	0.3 - 3.0
----------------------	-----------

Question 14: If pregnant women with SCH are not initially treated, how should they be monitored through gestation?

- **RECOMMENDATION 12**

- 妊娠16ないし20週までは4週ごとにFT4とTSHをモニターすべきである。その後は、少なくとも1回、妊娠26から32週の間測定すべきである。(Level I)

ここからは妊娠前から治療中の低下症女性について

Question 15: How do treated hypothyroid women (receiving LT4) differ from other patients during pregnancy? What changes can be anticipated in such patients during gestation?

- 妊娠中の全身のT4量は20～50%増加する。
- 外から投与しているLT4投与量が調整されないと、妊娠により増加した需要を供給できず、機能低下症となる。
- T4需要の増加は早くも妊娠4－6週に起こる。そして、その需要は16－20週まで徐々に増加し、その後は出産までプラトーとなる。

Question 16: What proportion of treated hypothyroid women (receiving LT4) require changes in their LT4 dose during pregnancy?

- LT4投与を受けている甲状腺機能低下症女性の50から85%は妊娠中に投与量の増加を要する。
- 橋本病患者に比べて、放射線アブレーションや手術により甲状腺組織が残存していない患者において、投与量の増加を要する可能性が高い。

Question 17: In treated hypothyroid women (receiving LT4) who are planning pregnancy, how should the LT4 dose be adjusted?

- RECOMMENDATION 13

- LT4投与女性では、予定月経が来ない、あるいは妊娠反応陽性がわかったら、直ちに投与量を25% - 30%増量する。週に2回、倍量内服により(29%増量)達成できる。(Level B)

Question 18: In treated hypothyroid women (receiving LT4) who are newly pregnant, what factors influence thyroid status and LT4 requirements during gestation?

- RECOMMENDATION 14

- 妊娠中にTSHを正常に維持するのに必要なT4量の増加分は個人差が大きく、10%-20%で済む女性もあれば、最大80%の増量を要する女性もある。低下症の原因や、妊娠前のTSHレベルが必要とする増加量への洞察を与える。(Level A)

- RECOMMENDATION 15

- 妊娠を計画している治療中の甲状腺機能低下症患者では、妊娠前からTSH < 2.5となるように投与量を調整すべきである。妊娠前に低いTSH値(非妊娠時の基準値範囲内)にしておくことは、1<sup>st</sup> Trim のTSH上昇のリスクを減ずる。(Level B)
  - 岡本コメント: このQuestionではOHとSCHを区別して書かれていない。SCHもTSH < 2.5 を適応してよいだろう。

Question 19: In hypothyroid women (receiving LT4) who are newly pregnant, how often should maternal thyroid function be monitored during gestation?

- **RECOMMENDATION 16**

- 甲状腺機能低下症の治療中の妊婦では、妊娠前半（妊娠20週）まではおおよそ4週ごとにTSHをモニターすべきである。(Level B)

- **RECOMMENDATION 17**

- 甲状腺機能低下症の治療中の妊婦では、少なくとも1回、妊娠26 - 32週の間TSHをチェックすべきである。(Level I)

# How should the LT4 dose be adjusted postpartum?

- RECOMMENDATION 18

- 出産後はLT4投与量を妊娠前の投与量に減量すべきである。おおよそ産後6週頃にTSHを測定すべきである。(Level B)
  - 出産翌日からの内服量を指示しておくこと(岡本補足)。
- 解説文中
  - 橋本病の50%以上で産後のPTが起こる。
    - 私(岡本)は妊娠前SCH患者では原則、産後LT4中止を指示している。

Question 21: What is the outcome and long-term prognosis when SCH and/or OH are effectively treated through gestation?

- 適切に治療されたSCHあるいはOH女性において、妊娠合併症のリスクが増えるというデータはない。

Question 22: Except for measurement of maternal thyroid function, should additional maternal or fetal testing occur in treated, hypothyroid women during pregnancy?

- **RECOMMENDATION 19**

- 適切に治療されている女性では、母体の甲状腺機能検査以外に、母体の他の検査あるいは胎児の甲状腺機能検査は推奨されない。(Level A)

Question 23: In euthyroid women who are TAb+ prior to conception, what is the risk of hypothyroidism once they become pregnant?

- 甲状腺抗体陽性患者では、妊娠の後のほうの時期に甲状腺機能低下症の傾向が増加する。
  - ひとつのデータとして：平均TSH 1.7（妊娠12週）→ 3.5（出産時）。出産時に19%は基準値超。

## Question 24: How should TAb+ euthyroid women be monitored and treated during pregnancy?

- RECOMMENDATION 20

- LT4投与を受けていない甲状腺機能正常の甲状腺自己抗体陽性女性では、妊娠期間中の甲状腺機能低下症のモニタリングが必要である。妊娠前半(20週)は4週ごとに、その後は少なくとも1回、26から32週の間にTSHを測定すべきである。(Level B)

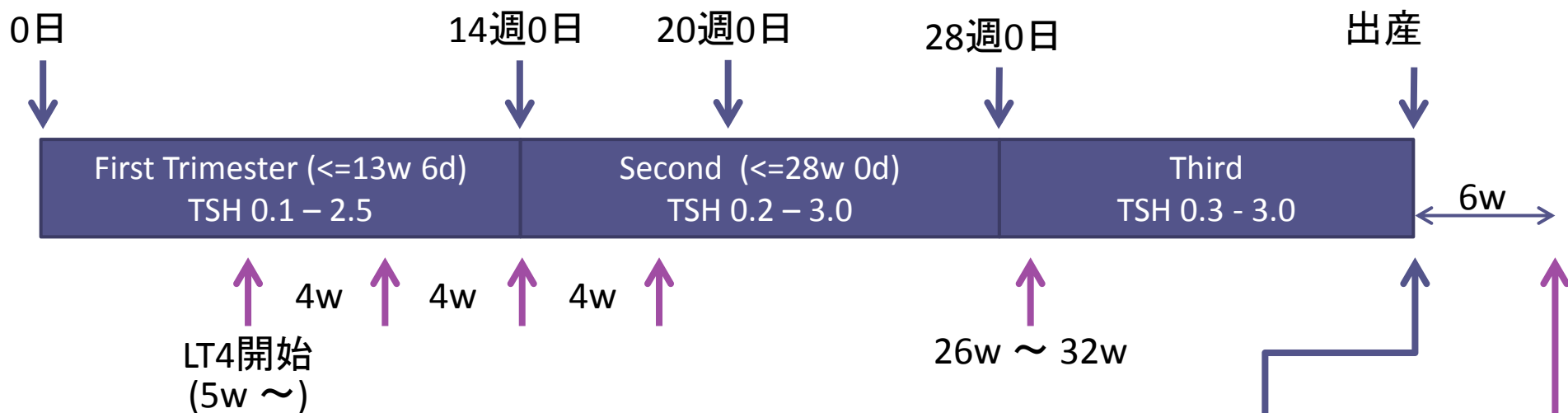
Question 25: Should TAb+ euthyroid women be monitored or treated for complications other than the risk of hypothyroidism during pregnancy?

- RECOMMENDATION 21

- ひとつのRCTでセレンウム治療による出産後甲状腺炎の減少が示された。それに続くトライアルでは、この効果は確認されなかった、あるいは否定された。現時点では、TPOAb陽性の妊婦に対するセレンウム補給は推奨されない。(Level C)
- 解説文中
  - セレンウム補給で2型糖尿病発症のリスクが高くなる。

# まとめ

# 妊娠時検査で発見された低下症患者の診療 (OH, SCH共通, FT4は非妊娠時の基準値を使用)



LT4初期投与量の目安		TSH 2.5 (3.0) - 10	TSH >=10
FT4	> 0.8	50μg	75μg
	> 0.6	75μg	100μg
	> 0.4	100μg	125μg
	> 0.2	125μg	150μg
	<= 0.2	150μg	150μg

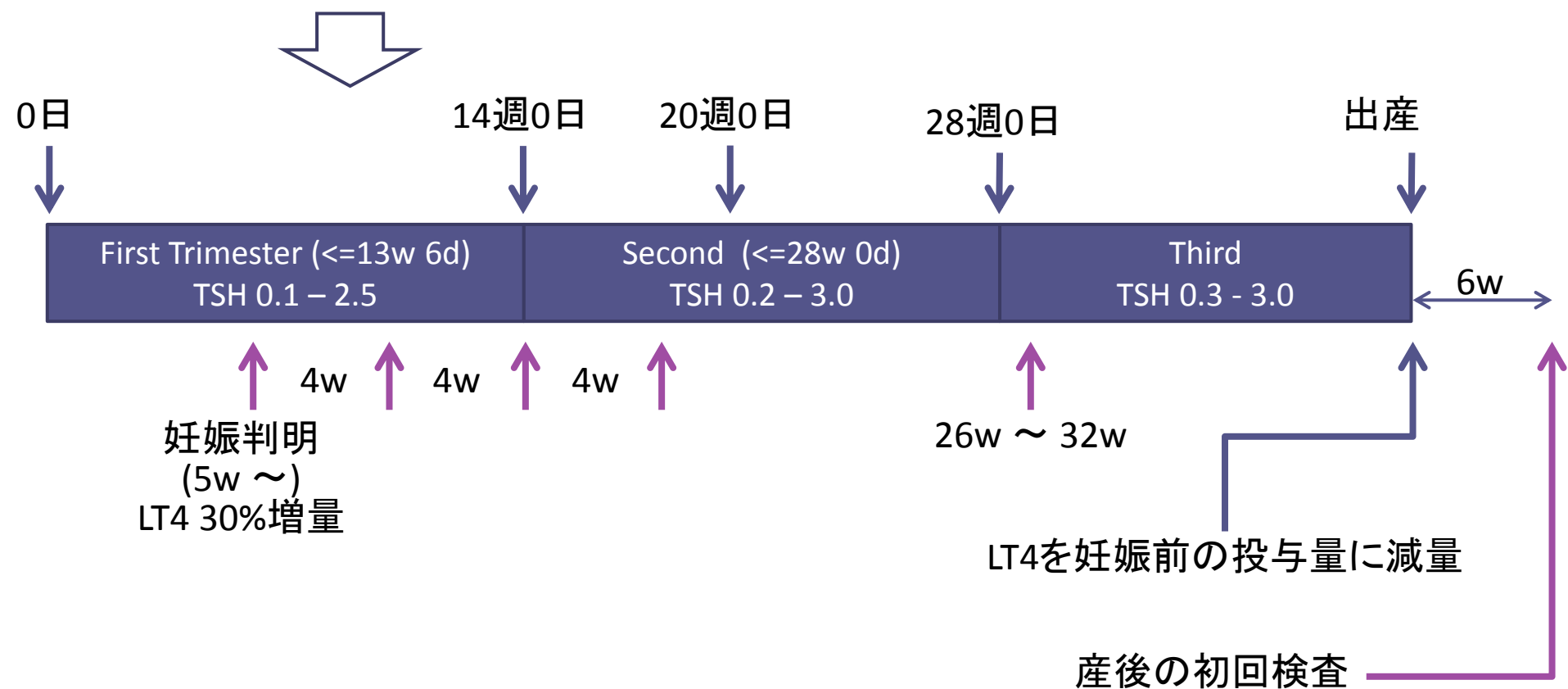
LT4を×70%に減量  
未治療時SCHはLT4終了

産後の初回検査

(岡本作成、妥当か?)

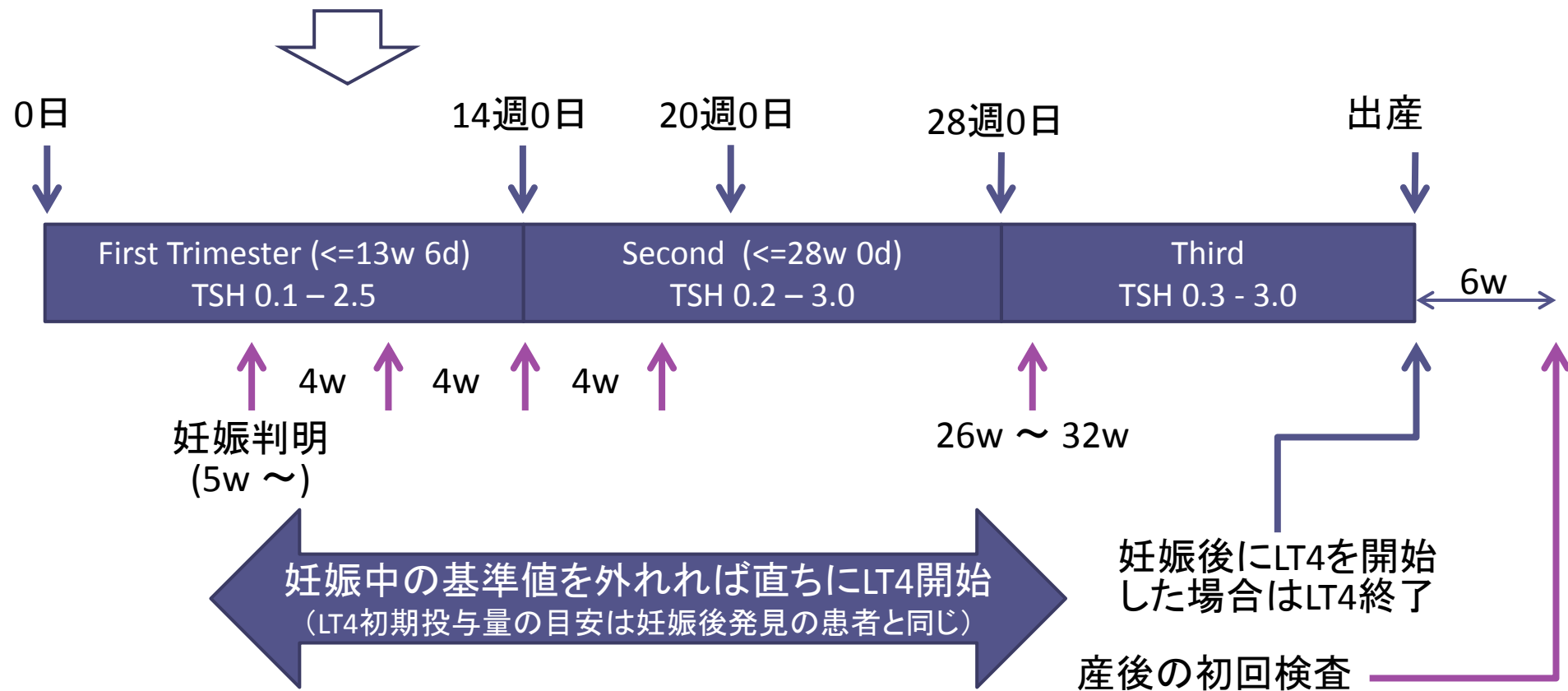
# 治療中の低下症患者の妊娠前と判明後の診療 (OH, SCH共通)

妊娠前: TSH < 2.5 となるようにLT4投与量を調整



# 甲状腺機能正常の橋本病患者 (TgAb and/or TPOAb陽性) の妊娠前と判明後の診療

妊娠前: TSHが基準値内であれば > 2.5であってもLT4は開始しない  
(ただし、過去の妊娠時に低下症になったケースはLT4の妊娠前投与を考慮、岡本付記)



# 甲状腺機能正常者 (TgAb陰性 and TPOAb陰性) に対する妊娠前の対応

妊娠前: TSHが基準値内であれば  $> 2.5$  であっても治療や経過観察の対象には  
ならない