

文献レビュー（領域名：バセドウ病）

■ 性成熟期女性でのバセドウ病の頻度

バセドウ病は 30-60 歳の女性に多く発症し、生涯で女性の 3% に生じる(1)。妊娠前の女性の 0.4-1.0%、妊娠中の女性の 0.2% に生じるとされている(2, 3)。

日本の報告では、挙児希望で受診した 3856 名、そのうち甲状腺機能スクリーニング検査を施行した 2058 名(53.4%)のうち、潜在性甲状腺機能亢進症が 1.1%、顕性甲状腺機能亢進症が 1.0% に認められた(4)。札幌市で実施している妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングで、1986 年 6 月からの 8 年間で受検した 71176 名のうち、甲状腺機能異常を認めた妊婦のみを再検査した結果、バセドウ病による甲状腺機能亢進症は 82 例(0.12%)に認められた(5)。同施設からの報告で、2008 年から 2017 年の 10 年間で妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングを受検した 93790 名のうち、バセドウ病による甲状腺機能亢進症が 1,400 人に 1 人の割合(0.07%)で認められており、海外の報告と大きな差はなさそうである(6)。

■ バセドウ病の予後

バセドウ病の治療の第一選択は抗甲状腺薬治療である。海外の 1999 年までのランダム化比較試験では抗甲状腺薬で寛解する場合は 1.5 年以内が多く、それ以上内服継続しても寛解率が改善しないとされていたが、近年の報告では 2 年以上の抗甲状腺薬投与でも寛解率が上昇するとされている。抗甲状腺薬中止後の再発は 1 年以内に起ることが多いが、それ以降に再発する症例もある(7)。抗甲状腺薬中止後に再発した場合は根治治療(放射性ヨウ素内用療法や甲状腺摘出術)が検討される。寛解しない患者については低用量の抗甲状腺薬の長期投与も検討される(8)。

□ バセドウ病と妊孕性(妊娠しやすさ)

不妊女性の 2.1% に潜在性および顕性甲状腺中毒症が存在し、甲状腺中毒症の女性の 5.8% に原発性または続発性の不妊が存在すると報告されている。甲状腺機能亢進症の女性で最もよくみられるのは月経不順であり、無月経、乏月経、月経過少症が認められる。甲状腺機能亢進症ではコントロールと比較して 2.5 倍月経不順が多く認められるが、排卵性は維持されており、不妊の直接の原因ではないと考えられている。甲状腺機能亢進症の女性の超音波検査では、多嚢胞性、多嚢胞性または多濾胞性の卵巣が認められる。甲状腺機能亢進症では血清 SHBG、アンドロゲン、エストラジオールが増加すること、GnRH に対する LH の反応性が増加することが知られている。甲状腺機能亢進症が着床を阻害する可能性や、子宮の酸化ストレス作用を増強させることで不妊に関与している可能性が示唆されている。甲状腺機能亢進症の男性は、性欲減退、勃起不全、早漏、女性化乳房やクモ状血管腫などのエストロゲン増加の症状や徴候を示すことが多い。甲状腺機能亢進症は、酸化ストレス機構を通じて精巣に直接作用することにより、生殖能力に影響を及ぼす可能性が示唆されている。甲状

腺ホルモンは性腺系に多くの影響を及ぼすが、甲状腺機能が正常化することにより妊孕性は回復すると考えられている(9, 10, 11)

□ バセドウ病の妊娠・分娩や子どもへの影響

母体の甲状腺機能亢進状態は、母体の甲状腺クリーゼ、心不全、不整脈、妊娠高血圧症候群、死産、早産、低出生体重児、児の認知能発達異常のリスクの上昇との関連が報告されている(7, 12, 13, 14, 15, 16)。児の ADHD と関連するとの報告もある(13)。

抗 TSH レセプター抗体(TRAb)は胎盤を通過するため、胎児の甲状腺機能は、特に 18-20 週以降、母体の TRAb に影響を受ける。母体の TRAb が高値であることは、刺激性に働いた場合は 160/分以上の頻脈を伴う胎児甲状腺機能亢進症、出生時の呼吸器系障害のリスクを伴う胎児甲状腺腫、乏羊水症、子宮内発育遅延、骨化点の発達を引き起こす。阻害性に働いた場合は胎児の甲状腺機能低下症を引き起こすことがある(13, 17)。TRAb 値が正常値の上限の 2.5 倍または 3 倍を超える場合、妊娠 18~22 週に再検を行い、高値が持続する場合は、甲状腺腫または胎児の甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症の徴候をチェックするために胎児の超音波検査を実施すべきである(13)。抗甲状腺治療を必要とするバセドウ病妊婦、バセドウ病に対する甲状腺切除や放射性ヨウ素内用療法の既往があり、甲状腺ホルモン薬の補充で甲状腺機能が正常となっている女性、バセドウ病既往があり、産科検診で胎児甲状腺腫または胎児発育異常が発見された場合には TRAb を測定すべきである(13, 18)

妊娠中に母体の甲状腺機能亢進症がコントロールされなかった場合、母体から移行した TRAb が消失した後に中枢性の甲状腺機能低下症が明らかとなる場合があることが報告されている(19)。機序の一つとしては、母体がバセドウ病で甲状腺機能亢進かつ TSH 阻害型抗体を持つ場合に、TSH 阻害型抗体が胎児の TSH 受容体に結合し、TSH 産生が減少すること、母体の T4 が胎盤を通過して作用することで胎児の甲状腺の成熟が阻害されることが挙げられている(20)。

□ 妊娠のバセドウ病への影響

妊娠第一三半期には病勢が悪化する場合があるが、妊娠第 3 三半期までに免疫寛容となり TRAb が低下する場合が多い(2, 3)。抗甲状腺薬治療を受けている女性は妊娠後バセドウ病が TRAb 値の低下とともに改善または寛解する可能性があるため、ATD の減量または中止を常に考慮すべきである(19)。

抗甲状腺薬を中止した女性のうち、中止後に妊娠した女性は妊娠しなかった女性に比較して再発率が高いとの報告がある(21)。産後に母体のバセドウ病は悪化する傾向がある(16)。

□ 治療薬の妊娠や子どもへの影響

バセドウ病と妊孕性の項で記載したように、甲状腺ホルモンは性腺系に多くの影響を及

ぼすが、治療により甲状腺機能が正常化することにより妊孕性は回復すると考えられている(9, 10, 11)。

妊娠中の抗甲状腺薬内服による先天異常のリスクが問題となっている。2017年の米国甲状腺学会のガイドラインではメチマゾール(MMI)は3-4%、プロピルチオウラシル(PTU)は重篤でないにしても2-3%の奇形が生じるリスクがあるとされている(2)。2022年のAgrawalらのメタアナリシスでは、先天異常のリスクは、非疾患対照と比較して、カルビマゾール(CMZ)/MMI(調整リスク比(RR)、1.28; 95%CI、1.06-1.54)およびPTU(RR、1.16; 95%CI、1.08-1.25)で高く、CMZ/MMIの総リスクはPTUと比較して高く(RR、1.20; 95%CI、1.01-1.43)、CMZ/MMIとPTUの両方に暴露された場合、すなわち妊娠中にATDを変更した場合にもリスクの増加がみられた(RR、1.51; 95%CI、1.14-1.99)(22)。妊娠初期にMMIを内服した患者にMMI-related embryopathy(頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管為山、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症などを生じる)といわれる特有の先天異常の発生が報告されている。日本では特に臍腸管関連奇形と臍帯ヘルニアの関連性が強く報告されている。特に妊娠5週0日から妊娠9週6日のMMI暴露は頭皮欠損以外のMMI-related embryopathyとの関連が示されており、MMIを最も避けるべきである(7, 16)。なお、ヨウ素充足地域である日本から、妊娠第一三半期にMMIを無機ヨウ素に変更することでMMIによる先天奇形の発生率を減少させることができたとの報告がされている(23)。妊娠初期のPTUへの曝露は、デンマークからの尿路奇形、顔面奇形、頸部奇形と関連しているとの報告がある一方で、コントロール群と有意差がないとの報告もあり(24)、リスクの程度を確立するには、より多くのエビデンスが必要である(13, 20)。

PTU内服により、妊娠女性の1年あたり1000人に一人に致死的になり得る肝機能障害が生じる(12)。妊娠10週でPTUを開始され、妊娠17週で劇症肝炎を生じ、18週で肝移植を受けた症例の報告がある(25)。また、妊娠を契機にバセドウ病が発見された妊娠中からPTU投与を開始され、出産の一年半後にANCA関連血管炎を起こしたとの報告もあり、PTU使用には注意が必要である(26)。

母体に投与した抗甲状腺薬は、胎盤を通過するうえに胎児には母体よりも強く作用するため、母体が甲状腺機能正常の場合、児は甲状腺機能低下となりやすい。胎児の甲状腺機能低下症を防ぐため、母体のFT4値は基準範囲上限が少し超えた程度のコントロールとし、TSHが基準範囲内の場合は抗甲状腺薬を減量すべきである(2)。20-30%の妊婦が妊娠終了までに抗甲状腺薬を中止できるとされている(2, 3)。

新生児バセドウ病はバセドウ病の母体から生まれた新生児の1-5%に発症する。抗甲状腺薬は数日で新生児の血中から消失するが、TRA bは数ヶ月単位で残存するため、抗甲状腺薬を内服していた母体から生まれた新生児は、出生後数日経ってから新生児バセドウ病を生じる場合がある(20)。

放射性ヨウ素内用療法は胎児の甲状腺を破壊し、新生児の永続的な甲状腺機能低下症を起こすため妊娠中に行うべきではない(18)。妊娠初期に放射性ヨウ素を誤って投与した場

合、流産のリスクが高まる。妊娠 10 週以降、15mCi (555MBq) 以上の被ばくの場合、新生児の甲状腺機能低下や先天異常、出生時の IQ 低下が報告されている(20)。胎児への影響を考え、バセドウ病患者の女性は放射性ヨウ素内用療法後 6 ヶ月は妊娠をすべきではない(7, 12, 27)。男性が放射性ヨウ素内用療法を受けた場合は、制止の被爆の点では 4 ヶ月以降、甲状腺機能の安定化の点も踏まえると 6 ヶ月以降の挙児計画が推奨される(7)。なお、もう一つの根治治療である甲状腺摘出術後、通常 1 年以内に TRAb は低下し、70-80%が正常化するとされている(20, 28)。

□妊娠前・妊娠中のバセドウ病のコントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

抗甲状腺薬が広く使用されるようになる 1940 年代後半から 1950 年代前半より以前は、バセドウ病妊婦の胎児死亡率は 45%とされていた。同時期でも無機ヨウ素投与後に甲状腺全摘術を行った患者の胎児死亡率は 4%とされており(29)、明らかにバセドウ病のコントロールをすることが妊娠転帰を改善すると考えられる。多くのガイドラインや総説で、妊娠前および妊娠中に甲状腺機能が十分にコントロールされていることの必要性が述べられている。全ての妊娠可能年齢のバセドウ病患者は、妊娠の意思、計画、避妊について話し合うべきである。バセドウ病のコントロールが不良であることが胎児に与える影響や抗甲状腺薬の胎児への影響について説明を受け、甲状腺機能正常が安定して得られるまで、有効な避妊を行い妊娠を延期するべきである(2, 7, 8, 12, 19, 28)。妊娠中に抗甲状腺薬の内服を避ける希望がある女性に対しては、妊娠前に根治治療(放射性ヨウ素内用療法または甲状腺摘出術)が検討される(28)。

バセドウ病の薬物療法は、器官形成期以外は、PTU の重症肝障害などの重篤な副作用や効果発現、アドヒアランス、効果発現期間の面で MMI が第 1 選択薬である。妊娠前は、これらの MMI の利益と MMI の催奇形性という害のバランスで個々の患者の背景を考慮して薬物療法を選択する(7, 16)。ただし、内科的治療を希望する女性にとっては、妊娠初期の MMI への曝露を避けるため、妊娠を積極的に希望する場合は妊娠前から PTU 内服が望ましいという意見や(28)、MMI, CMZ を内服しているバセドウ病が直近の妊娠を計画している場合は妊娠前に PTU に変更すべきであるとの意見もある(19)。

多くのガイドラインや総説で、抗甲状腺薬の内服や変更のタイミングについての推奨が述べられている。表 1 に各国ガイドラインにおける妊娠中の抗甲状腺薬内服についての推奨をまとめる。MMI, PTU 内服中に妊娠した女性は妊娠確定次第受診すべきである(2, 8)。2012 年の米国内分泌学会のガイドラインでは妊娠第一三半期は MMI の催奇形性のため MMI を避け PTU を内服すべきとしている(30)。その後 MMI のみならず PTU の妊娠初期の催奇形性の可能性が報告され、また、妊娠初期に MMI を PTU に変更することはむしろ合併症を増やす可能性があるとの報告がされた(31)。2017 年の米国甲状腺学会のガイドラインでは、妊娠時に MMI、PTU 共に少量 (MMI ≤ 5-10mg/日、PTU ≤ 100-200mg/日) 投与

の場合は、病歴や治療期間、甲状腺腫の大きさ、最近の甲状腺機能、TRAb や他の臨床的な因子を参考にした上で抗甲状腺薬の中止を検討し、中止後は 1-2 週毎に TSH,FT4 を採血し、安定と考えられる場合は第 2、第 3 三半期には採血の間隔を 2-4 週毎に延ばしてよいとされている。抗甲状腺薬を中等量以上 (MMI>5-10mg/日、PTU>100-200mg/日) の場合は抗甲状腺薬の続行を検討する。妊娠 16 週までは PTU が推奨され、MMI を投与中の妊婦はできるだけ早めに PTU に変更すべきとされている。妊娠 16 週以後に PTU を続行するか、MMI に変更するかを推奨するだけのエビデンスはないとされている(2)。2018 年の欧州甲状腺学会のガイドラインでは、MMI、PTU 共に少量 (MMI<5-10mg/日、PTU<50-100mg/日) 投与の場合は妊娠 6-10 週に中止を検討する。妊娠 16 週以降に抗甲状腺薬が必要な場合、PTU から MMI へ変更を検討すべきとされている(8)。2019 年の日本甲状腺学会のガイドラインでは、日本では PTU による明らかな催奇形性の報告がないこともあり、妊娠初期 (妊娠 5 週 0 日から 9 週 6 日まで) は MMI 内服を避けるべきとされ、MMI 内服中に妊娠が判明した場合、妊娠 9 週 6 日までであれば MMI を速やかに中止し、患者の状態に応じて休薬 (MMI5mg/日以下の場合) または PTU や無機ヨウ素薬に変更する。器官形成時期の 15 週 6 日を過ぎても PTU や無機ヨウ素薬で甲状腺機能がコントロールできない場合、副作用などで MMI を使用できない場合を除いて MMI への変更を推奨する、とされている(7)。2020 年発表の米国産婦人科学会のガイドラインにおいては、妊娠中に甲状腺機能亢進症の女性は抗甲状腺薬で治療されるべきだが、PTU と MMI どちらを使用するかについては妊娠のどの時期か、治療反応性、T3 有意かどうかで判断すべきであるとされている(32)。

□避妊が必要な場合の適切な避妊の方法について

避妊の方法は経口避妊薬 (低用量ピル)、不妊手術、子宮内リング、コンドーム、オギノ式、殺精子剤等があり、経口避妊薬は子宮内リングの 10 倍あるいはコンドームの数十倍避妊効果が高いと報告されている。経口避妊薬内服により、T3 および T4 は上昇する。これはエストロゲンにより血中のサイロキシン結合グロブリン濃度が増える結果と解釈されている。一方で遊離 T4 には変化はないとされている(33)。以上より経口避妊薬内服はバセドウ病患者において概ね問題ないと考えられる。バセドウ病の治療薬である MMI,PTU 共に他の薬剤との相互作用の少ない薬として知られており、添付文書からも経口避妊薬との併用は問題ないと考えられる(34,35)。

□授乳と薬物療法について

Ashkar らは抗甲状腺薬は MMI、PTU 共に内服した量に比べて少量が乳汁中に分泌される (MMI0.1-0.2%, PTU0.007-0.077%) ため、新生児の母乳による ATD 暴露を最低限とするため、ATD は授乳後すぐに内服すべきと述べている(19)。母乳を介する乳児の薬剤暴露の指標の一つである相対的乳児投与量(relative infant dose: RID)は、MMI が 2.5-13.7%、PTU では~1.3%である。母体に MMI10mg/日を投与した場合、母乳を介して児に暴露さ

れる MMI 量は母体体重に換算して 0.25-1.37mg/日に相当し PTU300mg/日を投与した場合は～3.9mg/日相当となり、これらの量までであれば児の甲状腺機能への影響は少ないと考えられる (7)。

各国ガイドラインで授乳時の抗甲状腺薬内服に関する様々な勧告がされている。米国甲状腺学会の 2017 年のガイドラインでは MMI20mg/日、PTU450mg/日までは内服しながら授乳してよい。乳児の評価については通常の小児科診察の際に成長発達を検査するのでよく、定期的に血液検査で甲状腺機能を評価する必要はない(2)。欧州甲状腺学会の 2018 年のガイドラインでは、MMI<20mg/日、PTU250mg/日は母子ともに安全な内服量と考える。抗甲状腺薬は授乳後に、分服で内服すべきである。PTU による肝毒性が懸念されるため、授乳中は MMI が推奨される、とされている(8)。日本甲状腺学会の 2019 年のガイドラインでは MMI10mg/日、PTU300mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく投与が可能である。それより多量を投与する場合は児の甲状腺機能を調べるか、母乳中の濃度が高い服薬後の数時間(4-6 時間程度)を人工栄養とすることが勧められる。これらの対策を講じることで、MMI20mg/日、PTU450mg/日までは授乳中も継続的な内服は必要と考える(7)。表 2 に各国ガイドラインの授乳中の抗甲状腺薬内服に関する推奨をまとめる。

ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須な栄養素であり、授乳中の女性は 250 μ g/日のヨウ素を摂取すべきである(2, 30, 36)。一方で、授乳中 500-1100 μ g/日を超える量のヨウ素摂取は児の甲状腺機能低下症を予防するため避けるべきである(2, 30)。欧米ガイドラインでは授乳中のバセドウ病治療薬としての無機ヨウ素投与が想定されていないため記載がないが、日本のガイドラインでは、授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素投与(10-100mg/日程度)は、時に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり、可能な限り避けることが推奨されている。母体に抗甲状腺薬を使用できず母親が母乳哺育を希望している場合なので、やむを得ず無機ヨウ素を使用し、患者が授乳を強く希望する場合には、最小必要量の無機ヨウ素薬で母体の治療を行い、児の甲状腺機能のチェックを定期的に行い、児に甲状腺機能低下症を認めた場合には直ちに断乳するなどの対策をとる必要がある(7)。

放射性ヨウ素は母乳中に濃縮して分泌されるため、授乳中の ¹³¹I 内用療法は禁忌である(7)。

□バセドウ病のプレコン介入の効果について

バセドウ病が妊娠初期に正しく診断され、すみやかに治療が開始された患者の母子ともに予後は良好である。逆に、妊娠後期に甲状腺中毒症のままであった患者では、母体と胎児の合併症が劇的に増加することから、バセドウ病の治療介入が妊娠関連合併症の予防に友好であることは明らかである(29)。一例として、2014 年の Aggarwal らの検討で、妊娠前または妊娠中に甲状腺機能亢進症と診断された女性のうち、妊娠中に甲状腺機能亢進症のコントロールが悪かった群では良かった群に比べて妊娠転帰が悪かったと報告されている(15)。2013 年の Cochrane レビューで、妊娠前、妊娠中に抗甲状腺薬治療を行った群と治療

を行わなかった群や、異なったタイプの抗甲状腺薬治療を行った群を比較したランダム化比較試験は存在しないと報告されている。そのうえで、適格な臨床試験がなかったため、抗甲状腺薬の妊娠への影響についてはコメントできないが、妊娠前に甲状腺機能亢進症を早期に発見すれば、出産を計画する前に放射性ヨード治療や手術を選択することができる、とコメントされている(14)。

表1 各国ガイドラインにおける妊娠中の抗甲状腺薬内服の推奨

表2 各国ガイドラインにおける授乳中の抗甲状腺薬内服の推奨

文献

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7(4):167-186, 2018
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27(3):315-389
3. Pearce EN: MANAGEMENT OF THYROTOXICOSIS: PRECONCEPTION, PREGNANCY, AND THE POSTPARTUM PERIOD. *Endocr Pract* 25(1):62-68, 2019
4. 吉岡 奈々子, 寺田 さなえ, 羽原 俊宏ら: 拳児希望女性と甲状腺スクリーニング検査. 日本受精着床学会雑誌 27 巻 1 号 224-228, 2010
5. 吉永 美和, 藤倉 かおり, 花井 潤師ら: 札幌市における妊婦甲状腺機能スクリーニングについて. 札幌市衛生研究所年報 35 号 50-52, 2008
6. 藤倉 かおり, 山岸 卓弥, 阿部 正太郎ら: 妊婦甲状腺機能検査結果(2008~2017 年度) 札幌市衛生研究所年報 46 号 76-81, 2019
7. 日本甲状腺学会: バセドウ病治療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京, 2019
8. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7(4):167-186, 2018
9. Mintziori G, Kita M, Duntas L, et al: Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest* 39(8):849-53, 2016
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31(5):702-55, 2010
11. 和泉 俊一郎, 高橋 千果, 篠田 真理: 【着床不全・流産をいかに防ぐか-PGS 時代の不妊・不育症診療ストラテジー】母体・子宮側因子による流産・不育症 甲状腺機能異常 臨床婦人科産科 71 巻 9 号 865-870, 2017
12. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN: Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol* 89(3):269-279, 2018

13. Caron P: Management of thyrotoxicosis and pregnancy: Review of the current literature and an update of the care pathway. *Ann Endocrinol* 83(4):226-231, 2022
14. Earl R, Crowther CA, Middleton P: Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(11):CD008633, 2013
15. Aggarawal N, Suri V, Singla R, et al: Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest* 77(2):94-9, 2014
16. 荒田尚子：プレコンセプションケアの実際：基礎疾患のある患者への家族計画・妊娠前指導 甲状腺疾患. *臨産婦* 75 : 1195 - 1199, 2021
17. Dumitrascu MC, Nenciu AE, Florica S, et al: Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med* 22(3):960, 2021
18. Earl R, Crowther CA, Middleton P: Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(11):CD008633, 2013
19. Ashkar C, Sztal-Mazer S, Topliss DJ, et al: How to manage Graves' disease in women of childbearing potential. *Clin Endocrinol* 98(5):643-648, 2023
20. Peeters D, van Gijlswijk S, Leunissen RW, et al: Central congenital hypothyroidism caused by maternal thyrotoxicosis. *BMJ Case Rep.* 22; bcr2017222620, 2018
21. Lazarus JH: Pre-conception counselling in graves' disease. *Eur Thyroid J* 1(1):24-9, 2012
22. Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, et al: Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 96(6):857-868, 2022
23. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al: Substituting Potassium Iodide for Methimazole as the Treatment for Graves' Disease During the First Trimester May Reduce the Incidence of Congenital Anomalies: A Retrospective Study at a Single Medical Institution in Japan. *Thyroid* 25(10):1155-61, 2015
24. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al: Exposure to Propylthiouracil in the First Trimester of Pregnancy and Birth Defects: A Study at a Single Institution. *J Endocr Soc* 19;5(3):bvaa204, 2021
25. Sequeira E, Wanyonyi S, Dodia R: Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: A case report. *J Med Case Rep* 19;5:461, 2011
26. 難波 倫子, 松田 潤, 角谷 裕之ら：妊娠を契機に発見された甲状腺機能亢進症の治療中に ANCA 関連血管炎を発症した 1 例. *大阪労災病院医学雑誌* 32 卷 1-2 号 28-32, 2009
27. Kalra B, Gupta Y, Kalra S: Preconception management of thyroid disorders. *J Pak Med Assoc* 67(4):645-647, 2017
28. Lee SY, Pearce EN: Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 8;106(3):883-892, 2021

29. Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):267-88, 2004
30. 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* 97(8):2543-65, 2012
31. Minassian C, Allen LA, Okosieme O, et al: Preconception management of hyperthyroidism and thyroid status in subsequent pregnancy: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 18;108(11):2886-2897, 2023
32. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 135(6):e261-e274, 2020
33. 原田 省：【ステロイドホルモンを巡る新たな展開-臨床検査の立場から-】経口避妊薬とステロイドホルモン *臨床化学* 29:53-60, 2000
34. 医療用医薬品：メルカゾール 添付文書情報 https://www.kegg.jp/medicines-bin/japic_med?japic_code=00069326 (2024年3月30日にアクセス)
35. 医療用医薬品：チウラジール 添付文書情報 https://www.kegg.jp/medicines-bin/japic_med?japic_code=00056504 (2024年3月30日にアクセス)
36. Petca A, Dimcea DA, Dumitrașcu MC, et al: Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med* 24;12(5):181, 2023