

임신 중 및 산후 갑상선질환의 진단 및 치료 권고안

서울대학교 의과대학 보라매병원 내과¹, 서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터², 관동대학교 의과대학 제일병원 내과³, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실⁴, 관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과⁵, 단국대학교 의과대학 내과학교실⁶, 고려대학교 의과대학 산부인과학교실⁷, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실⁸

이가희¹, 김경원², 임창훈³, 정의달⁴, 정진훈⁵, 정현경⁶, 홍순철⁷, 정재훈⁸

Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum

Ka Hee Yi¹, Kyung Won Kim², Chang Hoon Yim³, Eui Dal Jung⁴, Jin-Hoon Chung⁵, Hyun-Kyung Chung⁶, Soon Cheol Hong⁷ and Jae Hoon Chung⁸

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center¹, Seoul, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center², Seoul, Department of Internal Medicine³; Obstetrics and Gynecology⁵, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Catholic University of Daegu⁴, Daegu, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine⁶, Cheonan, Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine⁷, Seoul, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁸, Seoul, Korea

서론

임신은 갑상선 및 갑상선기능에 지대한 영향을 미친다. 임신 중 갑상선의 크기는 요오드 섭취가 충분한 지역에서는 약 10% 증가되고 요오드 결핍 지역에서는 약 20-30% 증가되는 것으로 알려져 있다. T4 및 T3의 생산량은 50% 정도 증가하는데 이를 위해서는 요오드의 일일 섭취량도 50% 증가되어야 한다. 때문에 요오드 결핍지역에서는 임신 초기에 갑상선기능이 정상이었더라도 임신 후기에 갑상선기능저하증으로 될 가능성이 높아진다.

한편, 임신 직후부터 증가되는 사람 융모성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)의 영향으로 임신 초기에 혈중 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)은 일반인의 정상 범위보다 낮아진다. 또한 임신 첫 3개월에 검사 시 임신부의 10-20%가 anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb)나 anti-thyroglobulin antibody (TgAb)가 양성이라는 보고가 있다. 자가항체

가 양성이어도 임신 초기에 갑상선기능은 정상으로 유지되지만, 이들 중 약 16%에서 임신 후기에 TSH가 4.0 mIU/L 이상으로 상승하고, 33-50%는 산후갑상선염이 발생할 가능성이 있다. 즉, 임신은 갑상선에 대한 “스트레스 테스트”로 하시모토 갑상선염 등으로 인해 갑상선의 여력이 제한적이거나 요오드가 결핍된 상태에서는 임신 시 갑상선기능저하증이 초래될 수 있고, 임신 전 정상갑상선기능을 유지하던 하시모토 갑상선염 환자에서 출산 후 산후갑상선염이 발생할 수 있다.

갑상선과 임신 또는 산후 동안의 상호작용에 대한 지식은 최근 빠른 속도로 발전되고 있다. 대표적인 예가 임신 분기 별 TSH 정상 범위가 결정된 것이다. 이로 인해 과거 문헌을 해석하거나 임상에서 갑상선기능저하증을 진단하는 데에 중대한 영향을 받게 되었다. 현성 갑상선기능저하증이나 현성 갑상선기능항진증이 임신에 해로운 영향을 준다는 것은 이미 인정되고 있기 때문에 최근 연구들은 불현성(무증상) 갑상선기능저하증이나 불현성(무증상) 갑상선기능항진증이 임신 부나 태아의 건강에 미치는 영향, 갑상선기능은 정상

Correspondence: Ka Hee Yi, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 82-2-870-3203, Fax: 82-2-870-3866, E-mail: khyi@snu.ac.kr

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이지만 TPOAb나 TgAb가 양성인 경우 유산이나 조산이 증가되는지 여부, 그리고 산후갑상선염의 유병률 및 장기적인 영향 등에 집중되고 있다. 특히 임신 중 갑상선질환의 치료가 모체, 태아에 미치는 영향뿐 아니라 태어난 아이의 장래 지적 능력에 미치는 영향에 대한 연구결과가 발표되고 있다.

이와 관련해서 최근 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)에서는 “Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum”을 발표하였다.¹⁾ 이 가이드라인은 1990년 이후 발표된 관련 문헌뿐 아니라 기존에 발표된 가이드라인들^{2,3)}의 기초가 되었던 문헌들도 모두 새로 분석하여 얻은 정보를 바탕으로 제정되었다. 우리나라에서는 아직 임신과 관련된 갑상선질환에 대해 연구가 부족한 실정이고 또, 최신 지식들도 널리 알려져 있지 않은 실정이다. 때문에 대한갑상선학회에서는 진료지침제정위원회 산하에 내분비내과 및 산부인과 전문의로 구성된 Task Force 팀을 구성하여 최근 발표된 ATA 가이드라인을 기초로 하여 “임신 중 및 산후 갑상선질환의 진단 및 치료”에 대한 권고안을 작성하였고 대한갑상선학회 학술대회장에서 의견수렴 과정을 거쳤다. 권고안의 권고수준은 ATA 가이드라인과 동일하게 United States Preventive Services Task Force (USPSTF)의 근거에 따른 권고 수준에 따라 표시하였다(Table 1). ATA 가이드라인 중 임신 중 요오드섭취에 대한 내용은 우리나라의 실정과 맞지 않아 포함하지 않았다.

임신 중 갑상선기능검사

임신 중 갑상선기능검사의 변화

임신 중 갑상선은 갑상선호르몬의 생산과 대사, 그리고 시상하부-뇌하수체-갑상선 축을 조절하여 증가된 대사 요구를 충족시킨다.^{4,5)} 그 결과 건강한 임신부의 갑상선기능검사 결과는 비임신부와 차이를 보인다. 때문에 임신 전기, 중기, 후기의 갑상선자극호르몬(TSH)과 유리 T4 (free T4, FT4)치의 정상범위 설정의 필요성이 대두되었다.

수태 후 6-8주부터 총 T4 (total T4, TT4) 및 T4 결합 글로불린(T4 binding globulin, TBG)은 올라가기 시작하여 임신 동안 내내 상승된 상태로 유지된다. 임신 1 분기에 증가되는 hCG는 TSH와 구조가 유사하여 갑상선자극 활성을 나타내므로,^{4,6)} 혈중 TSH는 임신 전에 비해 낮아져 비임신 정상인의 하한치인 0.4 mIU/L 아래로 떨어지는 경우도 많다.^{7,8)} 또한 대부분의 연구에서 FT4는 임신이 진행되면서 낮아진다고 보고되었다.⁸⁻¹⁰⁾ 임신부에서는 혈중 TBG가 증가되고 알부민은 감소되므로 FT4를 측정하는 면역측정법(immunoassay)의 정확도가 낮아짐을 염두에 두어야 한다.^{11,12)}

각 분기별 TSH의 정상 범위

임신 기간 내내 혈중 TSH의 정상 범위는 비임신 정상인보다 낮게 유지되어 하한선은 0.2 mIU/L, 상한선은 1.0 mIU/L 정도 낮다는 연구결과들이 있다.¹³⁻¹⁸⁾ 특

Table 1. Grade definition according to the United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Guidelines

Strength of recommendations	Grade definition
Level A	The USPSTF strongly recommends that clinicians provide (the service) to eligible patients. The USPSTF found good evidence that (the service) improves important health outcomes and concludes that benefits substantially outweigh harms.
Level B	The USPSTF recommends that clinicians provide (this service) to eligible patients. The USPSTF found at least fair evidence that (the service) improves important health outcomes and concludes that benefits outweigh harms.
Level C	The USPSTF makes no recommendation for or against routine provision of (the service). The USPSTF found at least fair evidence that (the service) can improve health outcomes but concludes that the balance of benefits and harms is too close to justify a general recommendation.
Level D	The USPSTF recommends against routinely providing (the service) to asymptomatic patients. The USPSTF found at least fair evidence that (the service) is ineffective or that harms outweigh benefits.
Level I	The USPSTF concludes that evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing (the service). Evidence that (the service) is effective is lacking, or poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.

히 임신 1분기에 가장 큰 폭으로 저하되는데 이는 hCG가 임신 초기에 가장 많이 상승되기 때문이다. 이후 임신 2분기, 3분기로 진행되면서 혈중 TSH도 점차 상승되지만, 정상 범위는 비임신 정상 여성에 비해 낮은 수준으로 유지된다.^{15,17)} 혈중 hCG는 단태임신(singleton pregnancy)에 비해 다태임신(multiple pregnancy) 시에 더 높아지므로 다태임신 시 TSH의 저하 폭은 더 커지게 된다.¹⁹⁾ 일부 정상 임신부들은 혈중 TSH가 <0.01 mIU/L까지 저하되기도 한다.

임중 간 TSH의 차이는 임신 중에도 유지된다.²⁰⁻²²⁾ 또한 TSH 측정 방법에 따라 정상 범위가 달라진다.²³⁾ 무증상 갑상선기능항진증은 임신에 나쁜 영향을 미치지 않으므로 측정한다 내의 TSH는 임상적으로 의미가 없을 가능성이 많다.²⁴⁾

- 임신 분기별 혈중 TSH의 정상범위는 적정량의 요오드를 섭취하고 있는 일반인을 대상으로 설정되어야 한다. 권고수준 B
- 임신 분기별 TSH의 정상범위가 설정되어 있지 않다면, 다음과 같은 범위가 추천된다: 임신 1분기 0.1-2.5 mIU/L; 임신 2분기 0.2-3.0 mIU/L; 임신 3분기 0.3-3.5 mIU/L. 권고수준 I

임신 중 FT4의 측정 방법

FT4는 결합단백에 결합되어 있지 않은 T4로 총 T4의 0.03%에 불과하다. 때문에 임신으로 인해 결합단백이 증가되어 결합된 형태의 T4가 고농도로 존재하는 경우, picomole 수준인 극소량의 FT4를 측정하는 것은 더욱 어려운 일이 된다.

면역측정법은 혈청 내 T4-결합 정도에 따라 영향을 받는다. 즉, TBG가 증가되면 FT4가 높게 측정되고 albumin이 낮아지면 FT4는 낮게 측정된다.²⁵⁾ 또한 FT4의 정상 범위는 측정 방법뿐 아니라 요오드 섭취량에 따라 차이가 나므로, 측정 방법별, 대상 인구별 정상 범위를 새로 설정하도록 권장된다. 그러나 임상에서 정상 범위를 설정하기 위해 대상을 모으는 일은 쉽지 않으므로 대개 제조회사에서 권고하는 정상 범위를 그대로 사용하고 있다. 다행히 최근 사용되는 면역측정법은 비교적 정확하게 갑상선호르몬치를 반영한다.²⁶⁾ 일부 연구자들은 임신 중 TT4나 FT4 index (FT4 index=TT4×T3 uptake or TT4/TBG)가 TSH와 역상관관계를 보이므로 FT4 면역측정법보다 우월하고, 정상범위는 비임신 시 정상범위보다 50% 높은 수준으로 한다고 주장하기도 한다.²⁷⁾

최근 개발된 liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)를 이용한 FT4 측정법은 기존의 면역측정법에 비해 특이도가 높으면서, 고전적인 equilibrium dialysis를 이용한 FT4와 상관관계(correlation)가 좋은 반면, 면역측정법과는 상관관계가 낮아, 향후 FT4 및 FT3를 측정하는 표준 방법이 될 가능성이 높다.^{9,28)} 비용 문제로 인해 LC/MS/MS를 이용할 수 있는 검사실은 아직 소수에 불과하지만, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine은 혈청 FT4의 참값을 측정하기 위해서는 혈청을 equilibrium dialysis 하여 얻은 투석액에서 isotope dilution-LC/MS/MS를 이용하도록 권고하고 있다.²⁹⁾

- 임신 중 FT4를 측정하는 최상의 방법은 혈청을 dialysis 또는 ultrafiltration 한 후 on-line extraction LC/MS/MS를 이용하는 것이다. 권고수준 A
- FT4 측정을 위해 LC/MS/MS를 이용할 수 없다면 검사실에서 사용 중인 검사법을 이용하되 각 측정법의 한계를 숙지하고 있어야 한다. 그러나 임신 중에는 어떤 방법으로 측정하든 FT4보다 혈청 TSH가 더 정확하다. 권고수준 A

임신 중 갑상선기능저하증

임신 중 일차성 갑상선기능저하증은 혈청 TSH가 증가된 것으로 정의된다. 매우 드물지만 TSH가 부적절하게 분비되는 상황(TSH 분비 선종, 갑상선호르몬저항증후군, 생물학적 활성이 없는 TSH가 분비되는 중추성 갑상선기능저하증 등)에서는 TSH 증가가 일차성 갑상선기능저하증을 의미하지는 않는다. 일반적으로 혈청 TSH의 정상 범위는 임신하지 않은 건강한 사람으로부터 구한 것으로 4.0 mIU/L보다 높은 경우를 비정상적으로 간주한다. 그러나 최근 건강한 임신부를 대상으로 한 표준화 자료에서는 정상 상한 범위(upper reference range)가 대략 2.5-3.0 mIU/L로 생각되었다.^{15,19)} 임신부의 TSH가 높은 경우, 혈청 FT4가 정상 범위인지 또는 낮은지에 따라 무증상 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism, SCH) 또는 현성 갑상선기능저하증(overt hypothyroidism, OH)으로 분류한다. SCH에 비하여, OH가 모체-태아에 미치는 영향에 대해서는 일관되게 알려진 자료가 많아 임상에서 쉽게 권고안으로 활용될 수 있으므로 SCH와 OH의 구분은 중요하다. 여러 연구에서 건강한 임신하지 않은 가임연령의 여성 중 최소 2-3%에서 TSH가 높았고, 그중

0.3-0.5%가 OH로, 그리고 2-2.5%가 SCH로 분류되었다.^{30,31)} 이러한 자료는 비교적 요오드 섭취가 충분한 미국에서 얻어진 것으로, 요오드 섭취가 부족한 지역에서는 이 비율이 더 높을 것으로 예상된다. 요오드 섭취가 충분한 경우, 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인은 자가면역 갑상선질환(하시모토 갑상선염)이다. 갑상선자가항체는 SCH인 임신 여성의 50%에서, OH의 80% 이상에서 발견된다.³⁰⁾

임신 중 OH와 SCH의 정의

임신 중 혈청 TSH의 증가는 임신 분기별 정상 범위를 이용하여 정의되어야 한다. OH는 FT4의 감소와 TSH의 증가(>2.5 mIU/L)로 정의된다. TSH가 10.0 mIU/L 이상이면 FT4 농도에 관계없이 OH로 정의한다. FT4가 정상이면 TSH가 2.5-10 mIU/L일 때 SCH로 정의한다.

임신 중 저티록신혈증(isolated hypothyroxinemia)의 정의

저티록신혈증(isolated hypothyroxinemia)은 FT4치가 정상 범위의 5 또는 10 퍼센타일(percentile)보다 낮으면서 TSH는 임신 분기별 정상범위 내인 경우로 정의된다.

임신 중 OH의 영향

임신 중 OH는 태아의 신경인지 발달에 나쁜 영향을 줄 뿐 아니라, 임신합병증의 증가와 관련성이 있음이 일관되게 알려져 있다.³²⁾ 임신부의 OH는 조산, 저체중아, 유산의 위험성과 연관된다. Abalovich 등³³⁾은 OH가 적절하게 진단되거나 치료되지 않은 경우 60%에서 태아 손실의 위험이 있다고 하였다. Leung 등³⁴⁾은 OH 임신부에서 임신성 고혈압의 위험성이 22%이며, 이는 정상갑상선기능 또는 SCH 여성에 비해 높았다고 하였다. Allan 등³⁰⁾도 OH 임신부에서 태아 사망의 위험이 증가한다고 주장하였다. 결론적으로, OH는 모체 및 태아에 위험을 초래할 수 있음이 증명되었다.

임신 중 SCH의 영향

SCH는 임신합병증 위험성의 증가와 태아의 발달 과정에서 신경인지결손과 관련될 가능성이 있다. 그러나 OH에 비하여 SCH의 영향에 관한 결과는 다양하다. 최근 Negro 등³⁵⁾은 TPOAb가 양성인 여성에서 SCH는 임신합병증의 위험성을 증가시킬 가능성이 있음을 시사하는 연구결과를 발표하였다. 4000명의 여성을 대상으로 한 전향적 무작위 연구에서 실험군에서는 임신 초기에 TPOAb 양성이면 TSH가 2.5 mIU/L보다 높

은 “저위험”의 그룹에 대해 TSH를 정상화하기 위한 LT4 치료를 시작한 반면, 대조군에서는 임신 초기에 채혈은 하였으나, TSH와 TPOAb의 측정은 출산 후까지 미루었고, 따라서 LT4는 제공되지 않았다. 이렇게 TPOAb가 양성이면 TSH가 2.5 mIU/L보다 높은 임신부에서 LT4 치료효과를 직접 비교한 결과 LT4 치료 시 임신합병증의 유의한 감소가 확인되었다. 같은 자료의 후속 분석에서 TPOAb 음성이고 TSH가 2.5-5.0 mIU/L인 경우 2.5 mIU/L 미만인 경우에 비하여 유산율이 높아짐을 보고하였다(6.1% 대 3.6%, $p=0.006$).³⁶⁾ Casey 등³¹⁾이 보고했던 후향적 연구에서도 SCH인데 치료받지 않았던 경우 임신 관련 합병증이 2-3배 증가되었다. Benhadi 등³⁷⁾은 2497명의 네덜란드 여성을 대상으로 유산의 위험에 대한 환자-대조군 연구를 수행하여 모체의 TSH가 높은 경우 유산의 위험성이 증가됨을 보고하였다.

그러나 일부 연구는 다른 결론을 보였다. Cleary-Goldman 등³⁸⁾은 10,990명의 임신부 연구에서 임신 1분기와 2분기에 발견된 SCH는 나쁜 영향이 없었다고 보고하였다. 그러나, 이 연구는 평균 임신 10.5-14주에 검사가 이루어졌으며, 전체 코호트 중 29%에서만 종료 시까지 연구가 수행되었다. 더구나 임신 2분기에 혈액 샘플을 얻을 수 있을 때까지 임신이 유지되었던 여성들만이 이 연구에 포함되었다. Mannisto 등^{39,40)}은 9247명의 여성을 대상으로 한 코호트 연구에서 임신 12주에 5805명에서 임신과 갑상선기능검사와의 관계를 조사하였으나, 주산기 사망률에 부정적인 결과를 찾을 수 없었다. 그러나, 전체 연구대상 중 63% (5805/9247)만 자료 분석에 포함되어 있기 때문에 연구는 제한적이었다. 최근 Ashoor 등⁴¹⁾은 유산이나 태아 사망이 발생했던 202명의 단태아 임신부와 4318명의 정상 임신부에서 임신 11-13주 사이의 TSH와 FT4를 비교하였다. 유산이나 태아 사망이 있었던 여성은 TSH가 97.5 percentile 이상인 빈도가 높았고(5.9% 대 2.5%, $p<0.05$), FT4치는 2.5 percentile보다 낮은 경우가 많았다(5.0% 대 2.5%, $p<0.05$). 현재까지 다수의 잘 고안된 연구결과에서 SCH는 임신에 나쁜 결과를 초래할 것으로 생각된다.

SCH가 태아의 인지발달에 나쁜 영향을 미치는지는 아직 확실하지 않다. 대규모 환자-대조군 연구에서 갑상선기능저하증을 치료받았던 여성에서 태어난 아이들에 비하여 치료받지 않았던 여성에서 태어난 아이들에서 지능 지수(IQ)의 저하가 관찰되었다. Haddow 등³²⁾에 따르면 치료받지 않은 갑상선기능저하증 임신부에서

태어난 7-9세 아이들의 지능지수가 7포인트 낮았으며, 운동, 언어, 그리고 주의력 지연이 관찰되었다. 이전에도 유사한 후향적인 연구가 Man 등^{42,43)}에 의하여 발표되었으나, 갑상선기능검사가 아니라 혈청 butanol-extractable iodine 측정으로 환자를 구분한 오래된 자료이기에 가치는 적었다. 그러나 최근 발표된 제어된 산전 갑상선선별검사 연구(Controlled Antenatal Thyroid Screening trials, CATS)에서 SCH와 저티록신혈증이면서 치료받지 않은 임신부에서 태어난 아이와 치료를 받은 임신부에서 태어난 아이들이 3세가 되었을 때의 IQ를 비교한 결과, 평균 IQ는 두 군간에 차이가 없었고(100.0 대 99.2, $p=0.40$), IQ가 85미만인 아이의 비율도 두 군간에 차이가 없었다(14.1% 대 12.1%, $p=0.39$). 요약하면, 산모의 SCH와 태아 신경인지발달 이상간의 관계는 생물학적으로 타당해 보이지만, 명확하게 입증되지는 않았다.⁴⁴⁾

임신 중 저티록신혈증의 영향

저티록신혈증이 태아성장에 나쁜 영향을 주는지 아닌지는 논란이 많다. Pop 등⁴⁵⁾은 FT4 지수가 10 percentile 미만이었으나 혈청 TSH는 정상인 여성에서 태어난 아이들에게서 정신운동(psychomotor) 검사 점수의 저하를 보고하였다. Li 등⁴⁶⁾도 임신 1분기에 갑상선 기능저하증이나 저티록신혈증이 있었던 임신부에서 태어난 아이들에서 비슷한 지능지수의 감소를 관찰하였다. 이 자료는 연구방법 및 결론의 타당성에 관해 많은 논쟁의 대상이 되었다. 최근 이러한 논쟁을 재점화시키는 Generation R study의 결과가 발표되었다. Henrichs 등⁴⁷⁾에 의해 네덜란드에서 시행된 이 전향적 비무작위(nonrandomized) 연구는 FT4가 5-10 percentile 미만인 저티록신혈증 임신부에서 태어난 아이들이 3세가 되었을 때의 의사소통 발달(communication development)을 평가한 것으로, 대조군에 비해 1.5-2배 나쁜 것으로 나타났다. 그러나, 위에 언급된 CATS trial의 subanalysis에서는 임신 중 저티록신혈증의 치료가 자녀의 3세 때의 IQ에 영향을 미치지 않는 것으로 발표되었다.

임신 중 OH의 치료

많은 후향적 그리고 환자-대조군 연구에서 임신 중 OH가 태아에 해롭다고 확인되었다. 비록 OH인 임신부에서 LT4 투여에 대한 전향적 무작위 연구가 없지만, 이러한 연구는 비윤리적이어서 행하여질 수 없을 것이다. 기존 자료에 따르면 임신 중 OH의 치료가 이익이 있다고 확인되었다.

- 임신 중 OH는 치료를 하여야 한다. FT4가 감소되고 TSH는 임신 분기별 정상 범위보다 높은 경우, 그리고 FT4의 수준과 관계 없이 TSH가 10.0 mIU/L 이상인 여성들이 대상이 된다. 권고수준 A

임신 중 저티록신혈증의 치료

저티록신혈증이 임신에 해로운 영향을 준다는 연구는 매우 제한적인 반면, 최근 발표된 중재 연구에서는 자료가 없으므로 이러한 여성에 대한 치료를 권장하지 않는다.

- 임신 중 저티록신혈증에 대한 치료는 권장되지 않는다. 권고수준 C

임신 중 SCH의 치료

많은 후향적 연구에서 임신부의 SCH가 나쁜 결과를 초래할 수 있다고 발표되었다. 임상적 SCH와 관련된 잠재적인 위험에 대해 알고 있어야 하며, LT4 치료를 고려하는 것이 합리적이다. 임신 9주에 TPOAb 양성인 SCH 산모에서 LT4 치료가 임신결과가 나빠지는 것을 감소시켰음을 증명하는 무작위 제어 연구(randomized controlled trial, RCT)가 있었다.³⁵⁾ 그러나 이 연구에 참여한 SCH 여성의 대부분은 TPOAb가 음성이고, 따라서 치료가 제공되지 않았다. 또한 이 연구는 제왕절개비율 및 신생아 중환자실 입원 등 해석하기 어려운 변수를 포함하고 있다는 제한점이 있다. 한편, 갑상선기능이 정상($TSH < 4.2$ mIU/L로 정의)이지만 TPOAb 양성인 산모에게 임신 1분기에 LT4 치료를 시작한 경우 조기분만 및 유산을 감소시켰다는 또 다른 무작위 제어 연구가 있었다. 이 연구에서 정상갑상선기능(TSH 가 4.2 mIU/L 미만)이라고 정의되었던 임신부의 일부는 현재의 진단 기준에 의하면 SCH ($TSH > 2.5$ mIU/L)로 진단된다는 것을 고려하여야 하겠다.

- SCH는 모체와 태아의 나쁜 결과와 관련이 있다. 그러나, 무작위 제어 연구가 부족하여 TPOAb 음성인 SCH 산모에게 일률적인 LT4 치료를 권장 또는 금지할만한 증거는 없다. 권고수준 I

- TPOAb 양성인 SCH 임신부에게는 LT4 치료가 권장된다. 권고수준 B

이 권고안에 대해 TPOAb가 양성인 SCH 임신부에서 LT4 치료가 산모 및 주산기에 이익을 주는지에 대한 일관된 전향적인 자료가 없으므로 치료할 필요가 없다는 주장도 있다.

OH 또는 SCH의 치료방법

- 갑상선기능저하증 산모에게 권장되는 치료는 LT4의 경구복용이다. T3 제제 또는 건조된 갑상선(desiccated thyroid) 등의 다른 갑상선제제는 사용하지 말아야 한다. 권고수준 A

OH 또는 SCH 치료의 목표

- LT4 치료의 목표는 혈청 TSH치를 임신 분기별 정상 범위 내로 유지하는 것이다: 임신 초기, 0.1–2.5 mIU/L; 임신 중기, 0.2–3.0 mIU/L; 임신 말기, 0.3–3.5 mIU/L. 권고수준 A

SCH 임신부의 임신 중 추적관찰

- T4를 복용하고 있지 않은 SCH 임신부는 임신 16–20 주까지 매 4주마다, 임신 26–32주 사이에 적어도 한번 이상 TSH와 FT4를 측정하여 OH로 진행되는지를 확인하여야 한다. 이 방법은 전향적으로 연구된 것은 아니다. 권고수준 I

갑상선기능저하증으로 LT4 치료 중인 여성의 임신 중 변화

임신 중 체내에서 요구되는 총 T4는 고정적이지 않으며, 정상 갑상선 상태를 유지하기 위해 총 T4 농도가 20-50% 증가되어야 한다.^{48,49)} 건강한 여성이 임신을 하면 시상하부-뇌하수체-갑상선 축은 모체와 태아를 위한 T4 pool을 높이기 위해 자기조절을 한다. 또한 임신 1분기에는 hCG가 모체의 갑상선호르몬의 자극에 중요한 역할을 한다. 태반 hCG와 뇌하수체 TSH는 정상 갑상선이 있을 때 체내에서 T4 (및 T3) 생산을 자극하고, 임신기간 동안 정상갑상선기능 상태를 유지한다. 그러나 갑상선기능저하증 여성에서는 hCG와 TSH가 T4 생산을 자극하지 못한다. 따라서 외부에서 투여되는 LT4의 용량을 조절하지 않으면, 임신이 진행됨에 따라 증가되는 수요가 공급을 능가하여 갑상선기능저하증이 발생된다. 임상 연구에서 LT4 요구량의 증가는 임신 초기 4-6주에 나타나는 것으로 확인되었다.⁴⁸⁾ 이러한 요구량은 임신 16-20주까지는 점차 증가하며, 이

후에는 더 이상 증가하지 않고 출산 시까지 유지된다.

치료받고 있던 갑상선기능저하증 임신부에서 임신 중 LT4 투여량의 조절

LT4 치료를 받고 있던 갑상선기능저하증 여성의 50-85%는 임신 중에 LT4 투여량을 증량해야 한다.^{33,48,49)} 증가량은 갑상선기능저하증의 원인에 따라 영향을 받는데, 하시모토 갑상선염 환자에 비하여 기능을 하는 정상 갑상선 조직이 없는 환자(예를 들어, 방사성절제술[radioablation], 수술)에서 요구량이 증가될 가능성이 크다.^{50,51)}

임신 계획 중인 갑상선기능저하증 여성의 LT4 용량 조절

임신 시 갑상선기능저하증이 될 가능성을 줄이기 위해 임신이 확인되면 가능한 한 빨리 LT4 용량을 조절하여 임신 기간 동안 TSH를 정상으로 유지하여야 한다. 전향적인 무작위 연구에서 LT4 치료 중에 임신된 여성에 대해 1회 용량(one dose) 조절 방법이 제안되었다.⁵²⁾ 즉 1일 1회 투여로 정상갑상선기능이었던 여성에서 1주일에 2번 1회 용량을 더 추가하여 2배로 복용하는 것이다(즉, 매일 1알씩 복용하고 있었다면 1주일에 2일은 2알씩 복용하여 1주일에 9알을 복용: 29% 증가). 이것은 임신 시 갑상선생리와 유사하여 임신 1분기 산모의 갑상선기능저하를 방지한다. 따라서 월경을 건너뛰거나 임신이 의심되면 이런 용량증가가 즉시 이루어져야 하며, 갑상선기능검사도 동시에 이루어져야 한다. 다른 방법은 매일 복용하는 LT4의 용량을 약 25-30% 정도 증량하는 것이다.

- LT4를 복용 중인 갑상선기능저하증 환자는 월경을 건너뛰거나 임신반응검사가 양성으로 나와 임신을 알게 되면, LT4 복용량을 25–30% 증가시키고 담당의사에게 알려야 한다. 하루 한 알씩 복용하는 경우, 주당 2회는 2알씩 복용하여 LT4 용량을 증가(29% 증가)시키는 방법도 있다. 권고수준 B

갑상선기능저하증 임신부에서 갑상선 상태 및 LT4 요구량에 영향을 미치는 인자

임신 후 TSH를 빨리 정상화시키는 것은 어려우므로 임신 전에 TSH를 조절하는 것에 관심이 집중되고 있다. 일부에서는 임신 계획 여성에서 TSH가 2.5 mIU/L보다 낮아야 한다고 주장한다.²⁾ 일부에서는 임신 전 TSH가 1.2 mIU/L보다 낮아야 한다고 주장하는데, 이렇게 낮게 유지한 경우 오직 17% 만이 임신 중에 LT4

용량을 증가시켜야 했다는 연구가 있다.⁵³⁾ 그러나 임신 전 TSH와는 별도로, 임신 중 정상갑상선기능을 유지하는 데 필요한 LT4의 추가 정도에 영향을 줄 수 있는 다른 인자가 있다. 예를 들면, 임신 중 모체의 에스트로겐 농도 변화의 차이는 LT4의 임신 중 요구량의 차이와 상관관계가 있다.⁴⁸⁾ 따라서 이러한 내용들을 고려할 때, LT4를 복용 중인 갑상선기능저하증 여성은 임신 전에 갑상선상태를 조절하여 혈청 TSH를 2.5 mIU/L 이하로 낮추는 것이 합리적이다. 임신 결과에 차이가 없음이 입증되었으나, 이상적으로는 TSH를 더 낮게 (<1.5 mIU/L) 유지하는 것이 임신 초기에 갑상선기능저하증의 위험을 줄일 수 있을 것이다.

• 임신 기간 동안 정상 TSH치를 유지하는 데 필요한 LT4의 증량 정도는 개인차가 매우 크다. 임신 전 TSH치 뿐만 아니라 갑상선기능저하증의 원인도 LT4 증량의 정도와 관계된다. 임상적으 임신이 확인된 환자의 평가 시 이러한 정보를 확인해야 한다. 권고수준 A

• 임신을 계획하는 LT4를 복용 중인 갑상선기능저하증 환자는 임신 전에 TSH치를 2.5 mIU/L 미만으로 낮추기 위해 용량조절이 필요하다. 임신 전 TSH치를 낮추면(비임신 정상범위 내에서) 임신 1분기에 TSH 상승의 위험을 줄인다. 권고수준 B

LT4를 복용 중인 갑상선기능저하증 임신부의 갑상선기능검사 시기 및 간격

Yassa 등⁵²⁾은 LT4 용량 조정 후 갑상선기능을 평가할 최적의 시기를 조사하였는데, 임신 중반기까지 매 4주마다 수행했을 때 비정상 TSH의 92%를 발견한 반면, 6주마다 검사를 했을 때에는 73%만을 발견하였다.

• LT4 치료 중인 갑상선기능저하증 임신부는 임신 전반부까지는 LT4 용량을 자주 조정해야 하므로, 매 4주마다 TSH 검사를 한다. 권고수준 B

• LT4 치료 중인 갑상선기능저하증 임신부에서 임신 26-32 주 사이에 적어도 한 번 TSH치를 확인한다. 권고수준 I

출산 후 LT4 투여량의 조정

임신 기간 동안 LT4 증량은 임신에 따른 요구량의 증가에 의한 것이다. 그러므로 출산 후에는 LT4의 용량을 임신 전 수준으로 감량하여야 하고, 6주 뒤 TSH

를 측정하여 평가한다. 그러나, 최근의 연구에서 하시모토 갑상선염 여성의 50% 이상에서 산후 기간 동안 임신 전보다 LT4 투여량이 증가되었는데, 이것은 산후 자가면역질환의 악화 때문으로 생각되었다.⁵⁴⁾

• 출산 후, LT4는 임신 전 용량으로 감량한다. 이후 TSH 검사는 산후 약 6주에 시행 한다. 권고수준 B

임신 중 SCH 또는 OH를 치료했을 때 임신 결과 및 예후

많은 연구에서 치료받지 않았거나 불완전하게 치료받은 갑상선기능저하 여성에서 임신성 고혈압, 태반분리, 저체중아, 조기분만 등의 임신합병증이 증가될 가능성이 있다고 보고되었으나, 적절한 치료를 받은 SCH나 OH 임신부의 산과합병증이 증가되었다는 자료는 없다.^{31,35)} 따라서, 적절하게 검사 및 치료를 받고 있는 SCH 또는 OH 여성의 임신에서 추가 검사는 필요 없다.

치료 중인 갑상선기능저하증 임신부에서 임신 중 갑상선기능검사 외의 추가 검사 필요성

• 적절한 치료를 받고 있는 하시모토 갑상선염 임신부의 경우, 산모의 갑상선기능검사 외에 다른 산모나 태아 갑상선 검사(예: 반복적인 태아 초음파, 산전 검사, 또는 제대혈 채취)는 권장되지 않는다. 권고수준 A

임신 전 갑상선자가항체 양성(thyroid antibodies, TAb+)인 정상갑상선기능 여성의 임신 시 갑상선기능저하증의 위험성

Glinoeer 등⁵⁵⁾은 TAb+ 정상갑상선기능 여성에서 임신 전과 임신 초기에 갑상선기능을 평가한 전향적인 연구에서, 임신 중 TPOAb 역가의 감소에도 불구하고, 40%가 TSH >3 mIU/mL, 16%는 TSH >4 mIU/L으로 상승됨을 관찰하였다. Negro 등⁵⁶⁾도 전향적 무작위 연구에서 유사한 결과를 발표하였는데, TAb+ 정상갑상선기능 여성에서 임신이 진행되는 동안 TSH치가 임신 12주에 평균 1.7 mIU/L에서 분만 시 평균 3.5 mIU/L로 점진적으로 증가되며, 분만 시 정상보다 높은 TSH치를 보이는 여성이 19%에 이르는 것을 관찰하였다. 이러한 결과는 임신기간 중에 갑상선호르몬의 요구량이 증가된다는 것을 확인한 것이다. TAb+ 여성은 임신 중 갑상선호르몬의 생산 증가에 문제가 발생하여 공급이 요구량을 따라가지 못하여 OH와 SCH가 발생할 수 있다. 요약하면, TAb+ 환자는 일부 잔여 갑상선기능이 남아 있어 임신 1분기에는 완충작용을 할 수 있으나, 임신

말기에는 갑상선기능저하증이 될 가능성이 증가된다.

TAbs+ 정상갑상선기능 여성의 임신 중 검사 및 치료방법

SCH와 OH 모두 임신과 태아성장에 나쁜 영향을 줄 수 있으므로 임신 중 TSH 상승은 피해야 한다. TAb+ 정상갑상선기능 여성은 임신 중 TSH가 상승될 위험성이 높으므로 면밀한 추적관찰이 필요하다. 갑상선기능저하증으로 치료 중 임신한 여성의 연구결과에 기반하여, TAb+ 정상갑상선기능 여성도 임신 중 4-6 주마다 TSH 상승을 평가하는 것이 합리적이다.⁴⁸⁾ 임신 분기별 정상범위 이상으로 TSH가 상승된 경우에는 치료하여야 한다. T4 요구량은 임신 전반기 동안 계속 증가되므로, 임신 중반기까지 연속적으로 TSH를 측정하여야 한다.

- LT4 치료를 받지 않는 TAb+ 정상갑상선기능 여성은 임신 중에 갑상선기능저하에 대한 추적관찰이 필요하다. 혈청 TSH는 임신 상반기 동안 매 4주마다, 그리고 임신 26-32주 사이에 최소한 1번 평가한다. 권고수준 B

TAbs+ 정상갑상선기능 여성에서 임신 중 갑상선기능저하증의 위험 외의 합병증

갑상선기능저하증의 위험뿐만 아니라, TAb+는 유산, 조기분만, 주산기사망, 산후 갑상선기능이상, 그리고 태아의 지적발달장애의 위험인자이다.^{40,46,55,56)} 임신하지 않은 여성을 대상으로 한 연구에서 셀레늄 투여가 TPOAb 역가를 감소시켰다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 그러나 다른 저자들은 상충되는 결과를 발표하면서, 셀레늄치는 임신하지 않은 여성에 비하여 만삭인 임신부에서 낮을 수 있다고 하였다.⁶⁰⁾ Negro 등⁶¹⁾은 1일 셀레늄 200 mg으로 치료한 TPOAb+ 정상갑상선기능 임신부들이 산후 갑상선기능장애의 빈도가 크게 감소되었을 뿐만 아니라($p < 0.01$), 치료받지 않은 여성에 비해 임신 중에 TPOAb의 역가가 낮음을 관찰하였다. 그러나, 셀레늄 치료를 받은 환자들은 2형 당뇨병 발생의 위험이 높을 수 있다.⁶²⁾ 따라서 현재까지 이해 관계를 따져볼 때 임신 중에 일상적인 셀레늄 투여는 권장되지 않는다.

- 셀레늄 치료로 산후갑상선염이 감소되었다는 한 개의 무작위 제어 연구가 있으나, 이 결과를 확인하거나 반박하는 추후 연구는 없다. 따라서 현재까지 임신 중에 TPOAb+ 여성에게 셀레늄 투여는 권장되지 않는다. 권고수준 C

임신 중 갑상선중독증

임신 중 갑상선중독증의 원인

갑상선중독증은 혈액 중에 갑상선호르몬(T4, T3)이 증가되어 대사항진과 과다활동 등의 임상증상을 나타내는 상태이다.⁶³⁾ 임신 중 갑상선중독증의 자가면역성 원인 질환으로 가장 흔한 것은 그레이브스병으로 발생 빈도는 전체 임신의 0.1-1% (불현성이 0.6%, 현성이 0.4%)에 달하는 것으로 알려져 있다.^{64,65)} 그레이브스병은 임신 중 처음 진단되기도 하고, 과거에 갑상선기능항진증의 병력을 가지고 있던 여성에서 임신 중 재발되기도 한다. 그레이브스병 외에 중독성 다발성결절 및 단일결절, 의인성 갑상선기능항진증 등 비자가면역성 질환들도 드문 원인이 될 수 있다. 아급성갑상선염이나 무통성갑상선염, 난소갑상선종(struma ovarii)은 드물다. 실제 임신 중 갑상선중독증의 가장 흔한 원인은 일과성의 임신성 갑상선기능항진증(gestational hyperthyroidism)이다. 이는 일과성으로 임신 전반기에 TSH 감소, FT4 증가를 보이면서 자가면역 질환과 연관된 혈액지표들은 나타나지 않는 상태를 일컫는다.⁶⁶⁾ 전체 임신의 1-3%에서 진단되는데, 발생빈도는 지역적 요인 및 hCG의 자극 정도에 따라 다르며, 임신 초기에 극심한 구토를 동반하면서 체중감소, 탈수, 케톤뇨 등을 동반하는 임신 과다구토(hyperemesis gravidarum)와도 연관이 있을 것으로 생각되고 있다.^{66,67)} 임신 과다구토는 1000명의 임신부 중 0.5-10명꼴로 발생한다.^{68,69)} 그 외에 hCG에 의해 유발된 갑상선중독증의 원인으로 다태아, 포상기태, 융모막암종 등이 있으며 TSH 수용체 변이와 연관된 hCG 과민성도 임신 중 갑상선기능중독증의 드문 원인 중 하나이다.⁷⁰⁻⁷²⁾

임신 초기 혈중 TSH 억제에 대한 적절한 해석

정상 임신 초기에는 hCG가 TSH 수용체를 자극하는 생리적 반응으로 인해 일시적으로 혈중 TSH 농도가 억제되는데, hCG가 서서히 증가하여 최고 농도에 도달하는 시기는 임신 7-11주이다.⁷³⁾ 따라서 정상적으로 임신 초기에는 혈중 TSH 농도가 0.03 mIU/mL까지 (때로 측정 하한치 이하까지도) 억제될 수 있으며, 상한선은 임신 초기에 2.5 mIU/mL, 중기에는 3.0 mIU/mL, 이후에는 3.5 mIU/mL이다. 그러므로 임신 중 혈중 TSH 농도가 정상 이하로 억제된 경우에 갑상선기능항진증 여부는 반드시 혈중 FT4 농도와 연관하여 해석해

야 한다. 갑상선기능항진증은 TSH의 억제와 함께 FT4의 증가가 동반된 경우에 진단한다.

임신성 갑상선기능항진증과 임신 중 그레이브스병의 감별

임신부에서 혈중 TSH의 농도가 저하 또는 현저하게 억제되어 있고 FT4 농도가 증가된 상태라면, 대개의 경우 원인질환은 그레이브스병 또는 임신성 갑상선기능항진증 중 하나이다.^{66,67)} 두 질환 모두 증상은 심계항진, 불안, 손떨림, 더위를 못 참는 증상 등으로 유사하므로, 감별을 위해서는 주의 깊은 병력 청취와 진찰이 중요하다. 과거에 갑상선질환을 앓은 병력이 없고, 그레이브스병의 임상증상(갑상선종, 그레이브스 안병증 등)이 없으면 임신에 따른 갑상선기능항진증으로 진단할 수 있으며, 임상 증상만으로 모호한 경우에는 항갑상선자극호르몬수용체항체(anti-thyrotropin receptor antibody, TRAb)의 역가를 측정하여 참고하도록 한다. 결절성 갑상선종이 동반되었다면 혈중 총 T3 농도의 증가를 확인함으로써 T3 갑상선중독증(T3 thyrotoxicosis) 여부를 확인할 수 있다. 그레이브스병으로 인한 T3 갑상선중독증의 진단에도 혈중 총 T3 농도를 측정하는 것이 유용하다.

• 임신 초기에 혈중 TSH 농도가 억제되어 있는 경우 (TSH <0.1 mIU/L)에는 자세한 병력 청취와 진찰을 시행하고, 반드시 혈중 FT4 농도를 측정하도록 한다. 총 T3 농도와 TRAb의 역가를 측정하는 것이 갑상선기능항진증의 원인을 감별진단하는데 도움이 될 수 있다. 권고수준 B

• 임신 중 갑상선기능항진증의 감별진단을 위해 갑상선 초음파검사를 권유하거나 반대할 근거는 불충분하다. 권고수준 I

• 방사성요오드를 이용한 스캔이나 섭취율 검사는 임신 중 시행하지 않는다. 권고수준 D

* 만일 어떤 이유로든 방사성요오드가 투여되었다면, 태아에 미치는 영향과 특히 임신 12주 이후에 투여된 경우 태아의 갑상선이 파괴될 가능성에 대해 알리도록 한다.

* 임신 중 방사성요오드가 투여되었을 때 치료적 유산을 권해야 할지에 대해서는 아직 연구자료가 없는 상태이다.

임신성 갑상선기능항진증의 적절한 치료

임신성 갑상선기능항진증을 치료할 것인가의 여부는 증상의 심한 정도에 달려있다. 임신 과다구토 환자에서는 구토증상을 완화시키고 수액공급을 통해 탈수를 교정하는 것이 일반적인 치료이다. 심한 임신 과다구토 여성은 자주 내원하여 탈수와 전해질 불균형을 교정하는 것이 필요하며, 때로 입원이 필요한 경우도 있다. 대개 항갑상선제는 처방하지 않는데, 그 이유는 대부분의 경우 임신 14-18주 경이면 혈중 갑상선호르몬이 정상으로 돌아오기 때문이다. 임신성 갑상선기능항진증을 항갑상선제로 치료했던 증례에서 산과적 임상 경과가 호전되지 않았다는 보고가 있으며, 항갑상선제 치료와 지지요법을 비교한 연구는 아직 시행된 바 없다.⁷⁴⁾ 하지만 정확한 진단을 내리기 어려운 상황이라면 단기간 항갑상선제 치료를 진행해볼 수 있으며, 이 경우 항갑상선제 치료를 중단하여 갑상선기능항진증이 악화된다면 그레이브스병으로 진단하고 항갑상선제 치료를 지속할 수 있다.

• 임신성 갑상선기능항진증과 임신 과다구토의 적절한 치료는 지지요법과 탈수의 교정 등이며, 필요에 따라 입원치료를 진행하기도 한다. 권고수준 A

• 임신성 갑상선기능항진증의 치료에 항갑상선제는 권고되지 않는다. 권고수준 D

그레이브스병으로 치료 중인 여성에서 임신 전 권고 사항

그레이브스병으로 치료 중인 여성에서 임신의 적기는 갑상선기능이 정상으로 회복된 이후이다. 현재 갑상선기능항진증을 앓고 있거나 과거에 앓았던 병력을 가진 모든 여성에서 임신 전 상담이 필수적이며, 갑상선기능항진증이 조절되기 전까지는 피임을 권하는 것이 바람직하다. 임신 시도 전 갑상선기능의 정상화를 위해, 방사성요오드 치료, 수술 등의 갑상선제거술이나 항갑상선제 치료 등을 실시할 수 있다.

1) 갑상선제거술

환자가 갑상선제거술을 원하는 경우, 아래 권고안을 따르도록 한다. 첫째, TRAb의 역가가 증가되어 있고, 2년 이내 임신을 원하는 경우에는 수술이 바람직하다. 방사성요오드 치료 후에는 TRAb의 역가가 증가하여 수개월간 지속되는 경향이 있기 때문이다.⁷⁵⁾ 둘째, 방

사성요오드 치료 48시간 전에 임신반응검사를 실시하여, 혹시 모를 임신 상태에서 태아가 방사성요오드에 노출되는 일이 없도록 해야 한다. 셋째, 방사성요오드 치료 후에는 6개월 동안 피임을 권하며, 임신 중 혈중 TSH 적정 농도인 0.3-2.5 mIU/L에 맞추기 위하여 갑상선호르몬을 투여하기도 한다.

2) 항갑상선제 치료

만일 환자가 항갑상선제 치료를 원한다면 아래 사항을 따르도록 한다. 첫째, 프로필티오우라실(prophylthiouracil, PTU)과 메티마졸(methimazole, MMI)의 부작용에 관하여 반드시 설명하고 환자와 논의하도록 한다. 둘째, MMI가 태아에 미치는 영향(embryopathy)을 고려하여 임신 초기에는 PTU를 처방하도록 한다. 셋째, 갑상선기능항진증의 위험을 고려하여 임신 초기가 지난 후에는 PTU를 중단하고 MMI로 바꾸도록 한다.

- 갑상선기능항진증을 가지고 있는 여성은 임신을 시도하기 전에 갑상선기능을 정상화하도록 한다.
권고수준 A

임신 중 그레이브스병의 치료

몇몇 연구에 의하면 임신 중 갑상선기능항진증의 조절 정도와 정상갑상선기능으로 유지된 기간 등이 산모 및 태아의 각종 합병증과 연관되어 있었다.⁷⁶⁻⁷⁹⁾ 갑상선기능항진증이 제대로 조절되지 않았던 경우에는 유산, 임신고혈압, 미숙아, 저체중아, 자궁내 성장제한, 사산, 갑상선종독발증, 산모의 울혈성 심부전 등의 위험이 있다.⁸⁰⁾ 임신 중 갑상선기능항진증의 치료는 항갑상선제가 주축을 이룬다.^{81,82)} 항갑상선제는 요오드의 유기화과정 및 요오드티로신의 연결과정을 억제함으로써, 갑상선호르몬 합성을 억제한다. 항갑상선제의 부작용은 약 3-5%의 환자에서 나타나는데, 대개는 피부발진 등의 알레르기 반응이다.⁸²⁾ 임신 중 항갑상선제를 사용하는데 있어 가장 큰 우려는 이들 약제가 태아의 기형을 유발할 가능성이 있는가 여부이다. MMI를 복용한 임신부 중 일부에서 메티마졸 배아병증(MMI embryopathy), 즉, 피부무형성증(aplasia cutis), 식도 및 후비공 폐쇄(esophageal and choanal aplasia), 안면 이형성증(dysmorphic facies) 등이 보고되었으며, 물론 이와 같은 현상이 매우 드물기는 하나, PTU를 사용한 환자에서는 전혀 나타나지 않았다는 점과 대비된다.⁸³⁻⁸⁵⁾ 한편, 최근에 PTU의 간독성이 보고되면서 미국 FDA가 이

에 대한 주의를 환기한 바 있으며, 임신 초기 외에는 PTU의 사용을 가능한 자제할 것으로 권고하였다.⁸⁶⁻⁸⁸⁾ 단, MMI에 알레르기성 부작용이 있거나 갑상선종독발증 치료에서는 PTU를 사용할 수 있다. 실제로 PTU와 연관된 간독성은 사용기간 중 어느 때나 나타날 수 있으므로 정기적으로 간기능검사를 실시하여 정상 여부를 확인하는 것이 필요하다. 하지만 간효소 수치 변화 감시하는 것이 PTU에 의한 전격성간염을 예방하는데 얼마나 유용한지에 대한 연구자료는 아직 없다.

동일 효과를 나타내기 위해서는 PTU와 MMI의 용량비율을 10 : 1-15 : 1 (100 mg PTU=7.5-10 mg MMI)로, carbimazole과 MMI는 10 : 8로 맞춘다.⁸²⁾ 임신 중 항갑상선제 처방의 초기 용량은 갑상선기능항진증이 심한 정도에 따라 결정하는데, 대체로 일일 용량 MMI 5-15 mg, carbimazole 10-15 mg, PTU 50-300 mg으로 적절히 분복하도록 한다.

대사항진에 따른 증상을 조절하기 위하여 베타차단제를 처방할 수 있으며(매 6시간마다 propranolol 20-40 mg), 증상이 좋아지는 대로 용량을 줄이면서 중단하도록 한다. 대개의 경우 2-6주 이내에 투약을 중단할 수 있으며, 베타차단제를 장기간 사용하는 경우에는 자궁내성장제한, 태아 서맥, 신생아 저혈당 등을 초래할 수 있으므로 주의를 요한다.⁸⁹⁾ MMI와 베타차단제를 함께 복용한 경우, MMI만 단독으로 복용한 경우에 비해 유산될 위험이 높다는 연구결과가 보고된 바 있지만, 그것이 약제에 의한 것인지 질환 자체의 심한 정도에 의한 것인지는 뚜렷하지 않다.⁹⁰⁾ 베타차단제는 갑상선절제술의 전처치를 위해 사용될 수 있다.

- 임신 초기 갑상선기능항진증의 조절에는 PTU를 선택한다. MMI를 복용 중인 환자의 경우 임신 초기에 PTU로 전환하도록 한다. 임신 초기를 지나고 나면 다시 MMI로 바꾸는 것을 고려한다. 권고수준 I

갑상선호르몬과 항갑상선제를 함께 복용하는 것은 산후 그레이브스병 재발을 막는데 유용하지도 않고, 혈중 갑상선호르몬 농도를 정상으로 유지하기 위해 보다 많은 용량의 항갑상선제를 사용하게 되므로 결과적으로 태아의 갑상선기능저하증을 초래할 위험이 높아진다.⁹¹⁾ 갑상선호르몬과 항갑상선제 동시 처방의 유일한 적응증은 태아의 갑상선기능항진증 치료이다.

- 항갑상선제와 갑상선호르몬 병합요법은 태아의 갑상선기능항진증과 같은 드문 경우를 제외하고는 임신 중에 사용하지 않도록 한다. 권고수준 D

임신 중 항갑상선제 치료 목표와 적절한 검사의 선택

MMI, PTU, carbimazole은 모두 태반을 통과한다. 그러므로 이들 약물이 태아에 미치는 영향을 최소화하기 위해서는 혈중 FT4 농도를 정상 범위의 상한선 근처로 맞추는 정도의 최소용량만을 복용하는 것이 바람직하다. 치료를 시작한 후에는 2-4주 간격으로 FT4 및 TSH 농도를 측정하고, 목표 수준에 도달한 이후에는 4-6주 간격으로 검사를 시행하도록 한다.^{65,92,93)} 임신 시기에 따른 FT4의 정상 기준치가 없다면 비임신 성인의 정상 범위에 준하도록 한다. 항갑상선제 용량이 과다하게 처방되면 태아의 갑상선기능저하증 및 갑상선종의 위험이 있으므로 주의를 요한다.⁹⁴⁾ 임신 기간 내내 혈중 TSH 농도가 정상 이하로 억제되어 있을 수 있다. 혈중 총 T3를 측정하는 것은 권장되지 않는데, 그 이유는 산모의 총 T3를 정상화시킬 경우 태아의 출생 시 TSH 농도증가의 원인이 될 수 있기 때문이다.⁹⁵⁾ 단, 갑상선종을 동반한 T3 갑상선종독증의 경우는 예외이다.

그레이브스병을 가진 여성의 일부는 임신 초기에 증상의 악화를 경험하기도 한다. 하지만 임신 중기 및 후기로 진행하면서 대부분 호전되므로, 이에 따라 항갑상선제의 용량을 적절하게 감량하는 것이 필요하며, 임신 말기에는 약 20-30%의 환자에서 항갑상선제를 중단할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁹⁵⁾ 하지만 TRAb의 역가가 높은 산모에서는 임신 기간 내내 항갑상선제를 끊을 수 없는 경우가 많고, 분만 이후 그레이브스병의 악화를 보이는 경우도 있다.⁹⁶⁾

• 임신 중 그레이브스병으로 진단받고 항갑상선제 치료 중인 여성에서는 2-6주 간격으로 FT4와 TSH 검사를 시행하며, 치료 목표는 혈중 FT4 농도를 정상 상한선 근처로 조절하는 것이다. 권고수준 B

임신 중 그레이브스병 환자에서 갑상선절제술

항갑상선제 부작용이 있거나 고용량의 항갑상선제가 요구되는 경우, 약물 복용의 순응도가 낮은 경우에는 갑상선절제술을 고려하여야 한다. 수술의 적절한 시기는 임신 중기이며, 혈중 TRAb의 역가 측정은 태아의 갑상선기능항진증 위험을 줄일 수 있는 최적의 수술 시기를 결정하는데 유용하다.⁹⁷⁾ 수술 전처치로 베타차단제나 단기간의 포타슘요오드 용액(KI solution 50-100 mg/d)을 사용할 수 있다.⁹⁸⁾

• 임신 중 갑상선절제술이 요구되는 경우는 드물지만, 시행한다면 임신 중기가 가장 적절한 시기이다. 권고수준 A

임신 중 그레이브스병 환자에서 TRAb 측정의 의의

그레이브스병으로 치료를 받은 산모의 태아는 1) 태아의 갑상선기능항진증, 2) 신생아 갑상선기능항진증, 3) 태아의 갑상선기능저하증, 4) 신생아 갑상선기능저하증, 5) 중심성 갑상선기능저하증 등의 위험이 있다. 이와 같은 합병증의 발생여부는 아래 열거된 몇 가지 인자에 의해 결정된다. 1) 임신 전 기간에 걸쳐 갑상선기능항진증이 적절히 조절되지 않으면 일과성의 중심성 갑상선기능저하증이 발생할 수 있다.^{99,100)} 2) 과용량의 항갑상선제 투여는 태아 및 신생아 갑상선기능저하증의 원인이 된다.¹⁰¹⁾ 3) 임신 22-26주에 TRAb 역가가 높은 경우 태아 및 신생아의 갑상선기능항진증의 위험이 높다.¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾ TRAb는 그레이브스병 환자의 95%에서 발견되며, 갑상선절제술을 시행한 이후에도 상당기간 높게 지속된다.⁷⁵⁾ 임신 중 그레이브스병 환자에서 TRAb 역가 측정의 적응증은 1) 현증의 갑상선기능항진증을 가지고 있는 산모, 2) 과거 방사성요오드 치료를 받았던 병력, 3) 과거 갑상선기능항진증 태아를 출산한 병력, 4) 임신 중 갑상선기능항진증 치료를 위해 갑상선절제술을 시행하는 경우 등이다.⁹⁷⁾ 대개의 경우 TRAb 역가는 임신기간 동안 서서히 감소한다. 태아 및 신생아의 갑상선기능항진증 빈도는 현증 또는 과거 그레이브스병 병력을 가진 전체 산모의 약 1-5%에 달하며, 미리 발견하여 조치하지 않는 경우 태아 및 신생아의 사망률 및 이환율과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁶⁾

임신 24-28주에 TRAb 역가를 측정하는 것은 위험한 태아를 감별해 내는데 도움이 된다. TRAb 역가가 정상 상한선의 3배 이상 증가되어 있는 경우에는 산모와 의료진의 협조 하에 태아를 면밀히 추적관찰하도록 한다. 몇몇 임상가들은 임신 초기에 TRAb를 측정하여 이상 소견이 있으면 임신 22-26주에 반복 검사할 것을 권고하기도 하지만,¹⁰²⁾ 임신 중 TRAb 역가의 감소가 대개 임신 20주경부터 시작되므로 임신 24-28주에 측정하는 것이 바람직하다는 주장도 있다.⁶⁵⁾

• 과거력상 또는 현증의 그레이브스병을 가지고 있다면 임신 20-24주 사이에 산모의 혈중 TRAb 역가를 측정하도록 한다. 권고수준 B

그레이브스병을 가진 산모에서 태아의 갑상선관련 정밀 진단이 필요한 경우

임신주수, 태아의 활력, 양수량 측정, 태아의 해부학적 검진 및 기형 진단을 위해 임신 기간 중 정기적인 초음파검사를 진행한다. 산모의 TRAb 역가가 증가되어 있거나 갑상선기능항진증이 적절히 조절되지 않는 경우, 전자간증(pre-eclampsia) 상태에서는 태아의 건강을 보장할 수 없다.^{76,79,107,108)} 초음파로 확인할 수 있는 소견 중 태아의 갑상선기능항진증을 암시하는 것으로는 태아의 빈맥(분당 170회 이상으로 10분 이상 지속되는 경우), 자궁내성장제한, 태아의 갑상선종(태아의 갑상선기능이상의 최초 징후), 지나치게 빠른 골성숙, 울혈성 심부전의 징후, 태아 수종 등이 있다.^{102,107-110)} 이 경우에는 숙련된 산부인과 의사 및 신생아 전문의, 마취과 전문의 등의 협진 하에 적절한 조치가 필요하다. 대개의 경우 태아의 갑상선기능항진증 진단은 산모의 병력 및 혈중 TRAb 역가, 태아의 초음파 소견 등 임상적 근거하에 내려야 한다.^{65,102,107,109)}

• 조절되지 않는 갑상선기능항진증이나 혈중 TRAb 역가가(정상 상한선의 3배 이상) 지속적으로 높은 산모에서는 정기적인 초음파 검진을 통해 태아를 감시해야 한다. 이때는 숙련된 산부인과 전문의와의 협진이 필수적이다. 초음파를 이용한 태아의 심박수 측정, 태아 발육 검진, 양수량 측정 및 태아의 갑상선종 여부의 확인 등이 필요하다. 권고수준 I

임신 중 그레이브스병 환자에서 태출전자가 필요한 경우

태출전자검사는 태아의 사망률 및 이환율과 연관되어 있지만,^{110,111)} 산모의 TRAb가 양성이거나 항갑상선제 치료를 해온 경우, 태아의 갑상선종이 발견되었거나, 태아의 갑상선기능이 염려스러운 상황 등에서 실시하기도 한다.^{102,103)} 단, TRAb 양성 자체는 태출전자검사의 적응증이 아니다.¹¹²⁾

• 태출전자검사를 시행해야 하는 경우는 극히 드물며, 실시를 위해서는 반드시 안전하고 적절한 시설 및 인력이 요구된다. 항갑상선제를 복용 중인 여성의 태아에서 갑상선종이 발견된 경우 태아의 갑상선기능 상태를 진단하기 위해 때로 시행할 수 있다. 권고수준 I

* 그레이브스병 산모에서 태어난 신생아는 갑상선기능이상 여부를 확인하고 필요 시 적절히 치료받을 수 있도록 한다(단, 산모의 TRAb가 음성이거나 항갑상

선제를 필요로 하지 않았던 경우는 제외).

산후 갑상선중독증의 원인

출산 후에 발생하는 갑상선중독증의 가장 흔한 원인은 산후갑상선염이다. 산후갑상선염의 빈도는 4.1%로 산후 그레이브스병의 0.2%보다 높다.¹¹³⁾ 분만 후 6개월 이내에 갑상선중독 증상을 주소로 내원하는 경우가 많고, 이후 갑상선기능저하 시기를 거쳐 정상갑상선기능으로 회복되는데, 대개 특별한 치료 없이 출산 후 1년까지 서서히 자연치유되는 경과를 보인다.^{113,114)} 일부 여성에서는 대사항진 증상으로 내원하여 일시적인 베타차단제 처방이 필요하기도 하다. 산후 그레이브스병은 주로 과거에 그레이브스병으로 항갑상선제 치료를 받았던 여성이나 임신 초기에 갑상선중독기를 거쳤던 여성에서 빈도가 높다.¹¹⁵⁾ 한 연구에 따르면 임신을 경험했던 여성에서 그레이브스병의 재발률은 84%로, 임신을 경험하지 않았던 여성의 56%에 비해 현저히 높았다.¹¹⁵⁾ 또한 연관성이 뚜렷하지는 않지만,¹¹⁶⁾ 분만 이후 그레이브스병 발병률이 증가하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁷⁾

출산 후 새로 발병된 갑상선중독증의 감별진단

가장 중요한 점은 산후갑상선염과 산후에 발병한 그레이브스병의 감별진단이다. 이 두 질환은 질병의 경과나 치료 측면에서 확연히 다르기 때문에 명확히 감별하는 것이 필수적이다. 그레이브스병에서는 대개의 경우 TRAb 양성이지만 산후갑상선염에서는 음성으로 나타난다.^{113,114)} T4 : T3 비가 증가하는 경우는 산후갑상선염의 가능성이 높고, 갑음을 동반한 미만성 갑상선종이나 안구병증 등 뚜렷한 임상상을 보이는 경우에는 그레이브스병 진단에 도움이 된다. 그레이브스병에서는 방사성요오드 섭취율이 증가하거나 정상인데 반해 산후갑상선염에서는 현저히 떨어진다. 수유 중인 경우에는 ¹³¹I을 이용한 스캔보다 반감기가 짧은 ¹²³I이나 ^{99m}Tc를 이용한 스캔을 실시하는 것이 바람직하며, ¹²³I이나 ^{99m}Tc 스캔 수일 후에는 안전하게 아기를 돌볼 수 있다.

수유 중인 여성에서 갑상선기능항진증의 치료

수유 중 산모가 중간 용량의 항갑상선제를 복용하는 것은 안전하다. 한 연구에서 고용량의 MMI를 복용한 수유부에서 영아의 혈중 TSH 및 FT4 농도가 정상으로 확인되었으며,¹¹⁸⁾ 48-86개월까지 신체 및 지능발달도 대조군에 비하여 차이가 없었다.¹¹⁹⁾ 이러한 연구결과에 근거할 때 수유부에서 중간 용량의 항갑상선제(PTU는

일일 300 mg 이하, MMI는 일일 20-30 mg 이하)를 복용하는 것은 안전한 것으로 생각된다. 수유 중에는 항갑상선제를 반드시 분복하되 가능한 수유 직후에 복용하고, 정기적으로 갑상선기능검사를 확인할 것을 권한다.

- 일일 20-30 mg 용량의 MMI는 수유부 및 영아 모두에게 안전하다. PTU의 경우 일일 300 mg까지 복용할 수 있으나 간독성의 위험 때문에 일차적으로 선택되지는 않는다. 항갑상선제는 분복하되 수유 직후에 복용하도록 한다. 권고수준 A

자연유산, 조산과 갑상선자가항체(TAb)

자연유산은 20주 미만에 발생하는 것으로 정의되며 전체 임신의 17-31%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{120,121)} 자연유산의 위험도는 산모 연령, 가족력, 환경 노출, 그리고 동반된 질환을 포함한 임상 요소들에 따라 달라진다.¹²²⁾ 유산은 환자에게 정서적으로 큰 부담이 되며 출혈, 감염, 통증으로 수술적 처치가 필요할 수도 있다.

정상갑상선기능 여성에서 TAb와 자연유산의 연관성

내분비 질환은 이전부터 자연유산의 위험 요소로 인식되어 왔다. 조절되지 않는 당뇨 환자에서 유산의 위험성은 50%에 이를 수 있으며,¹²³⁾ 갑상선기능이상 또한 자연유산의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 왔다.^{24,124)} Stagnaro-Green 등¹²⁵⁾은 유산과 TAb와의 관계에 관하여 처음으로 보고하였는데, 이 전향적 관찰 연구에서 TAb (TPOAb 및 TgAb) 양성인 군에서 유산의 위험성이 두 배로 증가하였다(17% vs. 8.4%, $p=0.011$). Iijima 등¹²⁶⁾도 TPOAb 양성인 군에서 자연유산이 거의 두 배로 증가한다고 보고하였으며, Glinoeir 등¹²⁷⁾은 TPOAb가 있는 군에서 유산이 네 배 증가함을 보고하였다(13.3% vs. 3.3%, $p<0.001$). Sezer 등¹²⁸⁾은 소규모의 전향적 연구에서 TAb 양성인 여성에서 유산이 증가하지 않는다고 보고하였으나(6% vs. 20%, $p=ns$), 만삭까지 유지된 임신에 비해 유산이 되었던 군에서 TgAb의 역가가 더 높았다.

8개의 환자-대조군 연구와 10개의 중단 연구를 포함한 대한 메타분석에서도 TAb와 자연유산 사이에 분명한 연관성이 있음이 나타났다(OR 2.30, 95% CI 1.80-2.95).¹²⁹⁾ 이 메타분석에서 TAb가 음성인 여성에 비해 양성인 여성이 연령이 약간 많았고(0.7년), TSH치는 약간 높았으며(0.81), 대조군에서 현저하게 낮은 유산율을 보였다. 이와 같이 TAb와 유산 사이에 명백한 관계가 있음

이 밝혀졌지만 인과관계가 증명되지는 않았었는데, 최근, TgAb 또는 TPOAb에 능동 면역된 쥐 모델에서 태아흡수가 증가하는 실험을 통해 가능성 있는 작용기전이 제시되었다.¹³⁰⁻¹³²⁾

TPOAb 선별검사의 타당성

Negro 등⁵⁶⁾은 갑상선기능이 정상이지만 TPOAb 양성인 여성을 대상으로 LT4 치료에 대한 전향적 무작위 제어 연구를 시행하여 LT4 치료군에서 유산율이 의미 있게 감소함을 보고하였다(3.5% vs. 13.8%, $p<0.05$). 이 연구의 한계점은 LT4 투여를 시작한 평균 임신 주수가 10주였으나 한 예를 제외하고는 모두 임신 11주 이전에 유산이 발생하였다는 점이다.

- 임신 1분기에 모든 여성에게 TAb 검사를 권유 또는 반대할 근거는 불충분하다. 권고수준 I

정상갑상선기능 여성에서 TAb와 반복 자연유산과의 연관성

반복 자연유산은 두 번 연속으로 유산이 발생하거나 또는 총 세 번의 자연유산이 있는 경우로 정의되며 모든 여성의 1%에서 발생한다.¹³³⁾ 부모의 염색체 이상, 면역학적 교란, 자궁 병변 그리고 내분비 이상을 포함한 여러 가지 원인이 보고되었다.¹³⁴⁾ Iravani 등¹³⁵⁾은 환자-대조군 연구에서 세 번 이상의 유산을 경험한 일차성 반복 유산 환자는 TAb 양성율의 위험률이 더 높다고 보고하였다(OR 2.24, 95% CI 1.5-3.3). Kutteh 등¹³⁶⁾은 200명의 건강한 대조군과 비교하여 반복 유산을 경험한 700명의 여성에서 TAb 양성율이 증가하였다는 유사한 결과를 보고하였다(22.5% vs. 14.5%, $p=0.01$). 이와 대조적으로 Esplin 등¹³⁷⁾은 전향적 관찰 연구에서 건강한 대조군과 반복 유산 환자 사이에 TAb 양성율은 차이가 없었다고 보고하였다. Pratt 등¹³⁸⁾은 TAb 양성인 반복 유산 환자에서 다음 임신 시 유산율이 더 증가한다고 보고하였다. 규모가 더 큰 유사집단 연구에서 Rushworth 등¹³⁹⁾은 TAb 양성인 반복 유산 환자와 TAb 음성인 반복 유산 환자 사이에서 생존출생률(live birth rate)은 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

TAAb와 반복 유산 사이의 연관성에 대한 자료는 자연유산과 TAb 사이의 연관성에 비해 근거가 부족하고 다소 모순적인 면이 있다. 이것은 아마도 반복 유산의 원인이 확실하지 않아 많은 잠재적인 원인이 대두되고 있으며, 그 중 내분비 이상은 전체의 15-20%만을 차지

하고 있기 때문일 것으로 생각된다.¹³⁴⁾ 위에 언급된 많은 연구보고들도 반복 유산의 다른 잠재적 원인들을 조정하지 못하였다. 한 연구에서는 반복 유산의 위험이 있는 여성에서 항인지질항체(anti-phospholipid Ab)와 TAb 사이의 명백한 상호 작용에 대하여 흥미로운 결과를 보고하였다.¹⁴⁰⁾

정상갑상선기능인 반복 유산 여성에서 TAb 선별검사의 타당성

TAb 양성인 여성에서 반복 유산을 예방하기 위한 정맥 내 면역글로불린 치료에 대해 소규모 비무작위 연구보고들이 있었다.¹⁴¹⁻¹⁴³⁾ 이들 연구에서 생존출생률은 80-95%이었고, 대조군(정맥 내 면역글로불린 치료를 거부한 산모)이 있는 한 연구에서는 정맥 내 면역글로불린 치료를 받은 집단에서 생존출생률이 유의하게 향상되었음을 보고하였다(95% vs. 0%, $p=0.001$).¹⁴²⁾ 다른 연구에서는 LT4 투여와 정맥 내 글로불린 치료를 비교하였는데 LT4로 치료한 그룹에서 만기분만율이 더 높았다고 보고하였다.¹⁴³⁾ 그러나 세 연구 모두 적은 표본의 크기, 이질적인 환자 집단, 환자 선택의 오류 가능성 그리고 치료가 시작된 시기가 다르다는 점 등의 결점이 있다. 요약하면 TAb 양성인 반복 유산 여성에서 정맥 내 면역글로불린이나 LT4로 중재적 치료를 하는 것은 반복 유산을 낮출 수 있었으나, 연구방법상의 문제로 인해 제한점이 있다.

• 산발적으로 발생하는 유산 또는 반복 유산을 경험했거나 체외수정 임신한 TAb 양성 정상갑상선기능의 여성에서 TAb 선별검사를 권유 또는 반대할 근거는 불충분하다. 또한 이러한 환자들에게 임신 초기에 LT4나 정맥 내 면역글로불린 치료를 권유 또는 반대할 근거는 불충분하다. 권고수준 I

TAb+ 정상갑상선기능 여성에서 유산 방지 목적의 LT4 치료의 타당성

• TAb 양성인 정상갑상선기능 여성에게 임신 중 LT4 치료를 권유 또는 반대할 근거는 불충분하다. 권고수준 I

체외수정 임신을 한 정상갑상선기능 여성에서 TAb와 유산의 연관성

여러 연구자들이 TAb 양성인 여성이 보조생식술로 임신을 한 경우 유산의 위험성이 증가한다고 보고하였

으나,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾ 또 다른 연구자들은 그러한 연관성을 발견하지 못하였다고 하였다.^{147,148)} 체외수정 임신을 한 임신부를 대상으로 한 4개 연구의 메타분석에서 TAb 양성인 경우 유산의 위험성이 증가함이 발견되었다(RR 1.99, 95% CI 1.42-2.79).¹⁴⁹⁾

체외수정 임신을 한 여성에서 임신 전 또는 임신 중 TPOAb 선별검사의 타당성

Negro 등¹⁵⁰⁾은 보조생식술을 시행한 TPOAb 양성인 여성에서 LT4 치료에 관한 전향적 위약-대조군 연구를 시행하였다. 결론을 내기에는 부족하지만 유산 측면에서 두 군간 차이를 보이지는 않았다. 불임으로 보조생식술을 시행 받은 환자는 여러 가지 다른 불임의 원인을 가지고 있을 수 있기 때문에 상충된 결과가 나오는 것으로 해석 할 수 있겠다.

• 보조생식술로 임신한 TAb 양성 정상갑상선기능 여성의 경우 LT4 치료를 권유 또는 반대할 근거가 불충분하다. 권고수준 I

정상갑상선기능 여성에서 TAb와 조산의 연관성

미국의 조산 또는 임신 37주 이전의 분만은 12.3%에 이른다.¹⁵¹⁾ 조산은 주된 주산기 합병증 중 하나로, 신생아 사망의 가장 흔한 원인이고, 영아 사망의 두 번째 원인이다.¹⁵²⁾ 조산으로 인한 의료비 지출은 상당하다.¹⁵³⁾ 그러나 감염, 외상, 자궁경부무력증, 조기양막파수 그리고 모체의 동반된 질환 유무 등 다양한 원인과 경로가 조기진통을 유발하기 때문에 이를 예측하기도 어렵고 예방 및 치료도 어렵다.¹⁵⁴⁾

고혈압, 당뇨와 같은 내과 질환이 조산의 위험과 연관성이 있는 것으로 알려져 있는데 이는 자발적으로 진통이 발생하거나 의학적으로 즉각적인 분만을 요하는 합병증이 발생하기 때문이다. 조절되지 않은 갑상선기능항진증 환자 또한 높은 조산율을 보이는 데 이 경우 대부분 의학적 이유로 분만을 유도하기 때문이다.^{76,155)} 따라서 조절되지 않은 갑상선기능항진증의 가장 심각한 예인 갑상선중독발작(thyroid storm)은 높은 조기진통률과 조산율을 보인다.¹⁵⁶⁾

TAb와 조산과의 연관성에 대해서도 여러 연구가 있어 Glinocor 등¹²⁷⁾은 전향적 코호트 연구에서 TPOAb 또는 TgAb 양성인 여성에서 조산의 유병률이 의미 있게 증가함을 보고하였다(16% vs. 8%, $p<0.005$). Ghafoor 등¹⁵⁷⁾은 1500명의 정상갑상선기능 여성을 대상으로 한 연구에서 TPOAb 음성인 여성에 비해 양성인 경우 조

산율이 증가한다고 보고하였다(26.8% vs. 8.0%, $p < 0.01$). 반면, Iijima 등¹²⁶⁾은 다른 일곱 종류의 자가항체들과 TAb 양성인 여성에서 조산의 위험이 증가하지 않았다고 하였다. 이 연구는 연구군과 대조군 모두에서 현저히 낮은 조산율을 보였다(3% vs. 3.1%). Haddow 등¹⁵⁸⁾은 TAb 양성인 여성에서 조기양막파수가 의미 있게 증가하였지만 임신 초기에 TPOAb와 TgAb가 양성인 여성에서 조산율은 증가하지 않았다는 흥미로운 결과를 보고하였다. 그들의 연구에서 임신 32주 미만의 이른 조산과 TAb 양성 사이에는 양의 상관관계가 있었으나(OR 1.73, 95% CI 1.00-2.97), 보정대응위험도(adjusted odds ratio)는 의미 있는 통계학적 유의성을 보이지 않았다(adjusted OR 1.70, 95% CI 0.98-2.94).

정상갑상선기능 여성에서 임신 전 또는 임신 중 TAb 선별검사의 타당성

Negro 등⁵⁶⁾은 지금까지 유일하게 발표된 전향적 중재연구에서 정상갑상선기능 여성에서 TPOAb 음성군에 비해 양성군에서 조산의 위험이 증가한다고 보고하였다(22.4% vs. 8.2%, $p < 0.01$). 다시 TPOAb 양성군을 무작위로 LT4 치료를 받는 군과 받지 않는 군으로 나누고, TSH치를 기준으로 LT4 용량을 결정하여 치료한 결과, 치료군은 치료받지 않은 군에 비하여 의미 있게 낮은 조산율을 보였다(7% vs. 22.4%, $p < 0.05$).

• 조산을 예방하기 위해 임신 초기에 TAb 선별검사를 시행하거나 정상갑상선기능인 TPOAb 양성 여성에게 LT4 치료를 권유 또는 반대할 근거가 불충분하다. 권고수준 I

갑상선결절과 암

임신 중 발견되는 갑상선결절과 암은 의사와 임신부 모두에게 문제가 된다. 임신부와 태아의 건강, 임신의 유지에 나쁜 영향을 주지 않으면서 정확한 진단과 치료가 이루어져야 한다.

임신 중 갑상선결절의 빈도

임신 중 갑상선결절의 빈도, 결절 크기에 대한 임신의 영향, 임신 중 발견되는 새로운 갑상선결절의 빈도에 대해 요오드 결핍 지역(벨기에, 중국, 독일)에서 이루어진 연구결과를 보면,^{127,159,160)} 갑상선결절의 빈도는 지역에 따라 3-21%로 차이가 있었으며, 임신 횟수가 많을수록 결절의 빈도가 증가하였다(임신 경험이 없는

경우: 9.4%, 한 번 임신한 경우: 20.7%, 두 번 임신한 경우: 20.7%, 세 번 이상 임신한 경우: 33.9%).¹⁵⁹⁾ 또한 임신 중 60%에서 결절의 크기가 증가하였다는 보고가 있으나,¹²⁷⁾ 임신 중 결절의 최대 직경의 증가 없이 부피가 증가되었다가 출산 3개월 후 임신 1분기 때의 부피로 감소되었다는 보고도 있다.¹⁶⁰⁾ 임신 1분기에 갑상선결절이 발견된 11-20% 환자에서 임신 기간 동안에 또 다른 결절이 발생하였으며,^{127,160)} 나이가 많은 여성에서 젊은 여성보다 임신 기간 동안 갑상선결절이 더 많이 발견되었다.^{127,160)}

임신 중 발견되는 갑상선결절에서 갑상선암의 빈도

임신 중 발견되는 갑상선결절에서 갑상선암의 빈도는 12-43%로 다양하게 보고되었다.¹⁶¹⁻¹⁶³⁾ 그러나 이 연구들은 모두 연구방법에 중대한 결함이 있었다. 첫 번째로 가장 문제가 되는 것은 선택편향(selection bias)이다. 3개 연구 모두 갑상선암에 대한 의사의 우려 때문에 3차 의료기관으로 전원된 환자의 자료를 이용하였으므로, 임신 중 발견되는 갑상선결절을 가진 모든 임신부를 대변하는 것이 아니라, 3차 의료기관으로 전원된 일부 선택된 그룹을 대변해 준다. 결과적으로, 위의 연구들에서 보고된 임신 중 갑상선암 유병률은 실제보다 높을 수 있다. 두 번째는 각 연구가 모두 후향적 연구이기 때문에, 진단의 정확도나 증례를 완전하게 확인 하였는지에 대해 평가할 수가 없다는 점이다. 한편, 212명의 임신한 중국 여성을 대상으로 한 전향적 연구에서 갑상선결절의 빈도는 15.3% (34/221)였으며, 갑상선암의 빈도는 0%였다. 이 연구도 포함된 임신 여성의 수가 제한적이라는 단점이 있다.¹⁶⁰⁾ 캘리포니아 암 등록 사업에 포함된 4,846,505명의 임신 여성을 대상으로 1991년과 1999년 사이에 확인된 모든 분만을 후향적으로 분석한 연구에서는 임신 중 갑상선암의 빈도는 100,000명 당 14.4명으로 보고되었고, 갑상선유두암이 가장 흔한 것으로 나타났다.¹⁶⁴⁾ 갑상선암의 진단 시기는 임신 전이 100,000명 당 3.3명, 분만 시 100,000명 당 0.3명, 분만 후 1년 이내가 100,000명 당 10.8명이었다.

임신 중 발견되는 갑상선결절의 적절한 치료 전략

1) 문진과 신체검진

갑상선결절을 가진 환자에게는 기능성 갑상선질환에 대한 가족력, 갑상선수질암의 가족력, 제 2형 당뇨병 내분비증양의 가족력, 가족성 갑상선유두암, 가족성 용종증의 존재 여부를 물어보아야 한다.^{165,166)} 영유아기

에 두경부 방사선 조사 병력, 경부에 발생한 과거 질한 혹은 과거 치료 병력, 결절 발생의 속도, 결절의 성장 정도도 기록되어야 한다.¹⁶⁷⁾ 계속 자라는 결절에 대해서는 미세침흡인검사(fine-needle aspiration, FNA)가 필요하며, 지속되는 기침이나 발성장애는 악성을 시사하는 소견일 수 있다.¹⁶⁶⁾ 갑상선 촉진과 경부 림프절에 대한 시진은 반드시 시행하여야 한다.¹⁶⁸⁾

2) 초음파검사

갑상선 초음파는 갑상선결절의 발견 뿐 아니라, 결절의 성상 관찰, 크기의 변화 관찰 및 경부 림프절의 평가에 있어 가장 정확한 검사방법이다. 10 mm 미만의 결절은 초음파 소견이나 임상 소견에서 악성을 시사하지 않는다면 FNA는 시행하지 않아도 된다.¹⁶⁹⁾ 악성을 시사하는 초음파 소견은 뚜렷한 저에코 결절, 불규칙한 변연부, 미세석회화, 앞뒤로 긴 모양 등이다.^{170,171)} 2가지 이상의 악성을 시사하는 초음파 소견이 보이는 경우, 갑상선결절이 암일 확률은 87-93%이다.¹⁷²⁾ 악성을 시사하는 초음파 소견 혹은 전이성 림프절 소견이나 피막 밖으로의 성장이 보이는 경우 FNA를 시행한다. 초음파에서 양성으로 보이는 결절의 FNA는 출산 이후로 연기할 수 있다.

3) 갑상선기능검사

갑상선결절을 가진 모든 여성은 TSH와 FT4를 검사하여야 한다.^{6,173,174)} 갑상선암을 가진 여성의 갑상선기능검사는 대부분 정상이다. 중독성 결절로 의심되는 갑상선결절은 분만 후 방사성핵종스캔을 시행하여 확인한다. 드물게 심한 갑상선기능항진증을 유발하는 갑상선결절에 대해서는 항갑상선제와 수술치료가 바람직하다.

- 임신 중 발견되는 갑상선결절의 적절한 진단 전략은 위험 정도에 따라 달라진다. 임신 중 발견되는 갑상선결절을 가진 모든 여성에 대해 철저한 병력청취와 신체검진이 이루어져야 하고, 혈청 TSH 검사와 경부 초음파를 시행한다. 권고수준 A

임신이 아닌 경우와 마찬가지로, 칼시토닌의 일상적인 측정은 논란이 많다.¹⁷⁵⁾ 갑상선수질암이나 제2형 다발내분비종양의 가족력을 가진 임신 여성에서는 칼시토닌을 측정해야 한다. 그러나, 갑상선결절을 가진 모든 여성에 대한 칼시토닌 측정의 유용성에 대해서는 아직까지 연구된 문헌이 없다. 펜타가스트린 자극 검사는 임신 중에는 금기이다.¹⁷⁶⁾

- 갑상선결절을 가진 임신 여성에서 칼시토닌 측정의 유용성은 알려져 있지 않다. 권고수준 I

4) 미세침흡인검사(FNA)

FNA는 임신 중에도 안전한 검사이며, 임신 주수에 관계없이 시행할 수 있다.^{172,177-185)} 임신부를 대상으로 시행된 FNA에 대한 2개의 후향적 연구에서 수술이 시행된 경우 세포검사서 양성 혹은 악성으로 분류된 결절이 조직학적으로 확진되었으며, 세포검사서 악성이 의심되는 소견을 보인 16명 중 6명(37.5%)에서 병리조직 검사에서 악성으로 진단되었다.^{161,163)} 임신 중이라도 FNA에 의한 세포학적 진단에 있어 어려움이 증가되지는 않았다. 임신 중 FNA의 신뢰도를 평가한 전향적인 연구는 없다.

- 갑상선 혹은 림프절에 대한 FNA는 임신에 추가적인 위험을 유발하지 않는다. 권고수준 A

- 임신 중 발견된 갑상선결절이 2010년 대한갑상선학회 권고안에 기술된 악성이 의심스러운 초음파 소견을 보이는 경우 FNA가 고려되어야 한다. 결절이 양성으로 보이는 경우, FNA는 환자에 따라 분만 이후로 연기될 수 있다. 권고수준 I

5) 방사성핵종스캔(Radionuclide scanning)

방사성핵종스캔의 사용은 임신 중에는 금기이다.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾ 임신 12주 전에 시행한 의도하지 않은 스캔은 태아의 갑상선 손상을 유발하지 않는 것으로 보인다.

- 임신 중 방사성핵종스캔의 사용은 금기이다. 임신 12주 전에 시행된 의도하지 않은 방사성핵종스캔은 태아 갑상선에 손상을 유발하지 않는 것으로 보인다. 권고수준 A

임신이 갑상선암의 예후에 미치는 영향

임신 중 혹은 분만 후 1년 이내에 분화갑상선암으로 진단된 여성과 임신과 상관 없이 분화갑상선암으로 진단된 여성(대조군) 사이에 예후를 비교한 연구에서, 암 재발 혹은 사망으로 정의된 예후는 두 군 사이에 차이가 없었다.¹⁸⁹⁻¹⁹⁵⁾ 또한 임신 동안 갑상선암으로 진단받고 임신 중에 수술한 군과 분만 이후로 수술을 연기한 군 사이에 예후의 차이를 보이지 않았다. 위의 연구결과와는 대조적으로, 임신 중 혹은 분만 후 1년 이내에

진단된 분화갑상선암을 가진 여성이 임신 전에 진단된 여성과 분만 1년 이후에 진단된 여성에 비해 재발률이 높아 예후가 나쁘다는 연구결과도 있다.¹⁹³⁾ 이 연구에서 임신 중 혹은 분만 후 1년 이내에 진단된 환자들은 대부분 종양에서 에스트로겐 수용체 α 의 발현을 보여, 나쁜 예후가 에스트로겐에 의해 매개된 조직 성장과 관련이 있을 가능성을 시사하였다. 결론적으로, 대부분의 연구에서 임신은 분화갑상선암의 예후를 악화시키지 않는 것으로 나타났다. 임신기간 동안 분화갑상선암으로 진단된 환자의 수술은 분만 이후로 연기할 수 있으며, 이는 암의 재발이나 암 사망률에 나쁜 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 하지만, 대부분의 연구가 후향적이며 전향적인 연구가 없다는 점, 많은 연구에서 대상 환자 크기가 작다는 점이 고려되어야 한다. 또한 에스트로겐 수용체 α 가 예후에 어떤 영향을 미칠 지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 갑상선수술암이나 역형성암을 가진 여성에서 임신의 영향은 알려져 있지 않다.

• 임신 중 발견되었지만, 수술하지 않은 분화갑상선암을 가진 여성의 예후는 임신하지 않은 환자의 예후와 유사하기 때문에, 수술은 분만 이후로 연기할 수 있다. 권고수준 B

• 갑상선수술암을 가진 여성에서 임신의 영향은 알려져 있지 않다. 종양이 크거나, 광범위하게 림프절 전이가 있는 경우 임신 중에 수술이 권고된다. 권고수준 I

임신 중 갑상선암의 수술이 임신부와 태아에게 미치는 위험

수술은 분화갑상선암의 치료를 위해 필수적이다. 그러나 갑상선암 수술을 분만 후로 연기하더라도 예후에 차이가 없으므로, 임신 중 수술을 시행하게 되는 경우 환자에게 권유하기 전에 임신부와 태아에게 미칠 수 있는 수술과 관련된 합병증을 반드시 평가해야 한다. 임신 중 행해진 갑상선절제술의 영향을 평가한 연구에서, 수술은 대부분 임신 2분기에 이루어졌으며 어떤 연구에서도 임신 여성과 태아에서 수술과 관련된 합병증은 관찰되지 않았다.^{161,165-169,196-198)} 최근 발표된 인구 기반 연구(population-based study)는 갑상선 및 부갑상선 수술을 받은 임신부와 유사한 치료를 받은 임신하지 않은 여성을 비교하였는데,¹⁹⁹⁾ 임신한 환자가 내분비 관련 합병증 및 전반적인 합병증의 위험이 높았으며, 입원기간이 더 길었고, 병원비도 더 많이 지출하였다.

또한 임신한 여성은 응급 입원을 하기 쉽고, 보험료 지출도 더 높았다. 임신 중에 수술이 요구될 경우, 임신부와 태아에 발생할 수 있는 합병증(기관형성의 변화, 임신 1분기의 자연유산, 임신 3분기의 조기진통과 분만)을 최소화하기 위해 임신 2분기에 수술을 시행해야 한다.²⁰⁰⁾ 갑상선절제술 후 임신부에서 갑상선기능저하증과 부갑상선기능저하증의 발생 위험도 고려되어야 한다.

• 임신 2기에 시행되는 갑상선암 수술은 임신부와 태아의 합병증 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다. 권고수준 B

임신 중 양성 갑상선결절의 관리

임신이 결절성 갑상선질환의 진행에 위험인자로 작용하지만, LT4 치료가 임신 동안 결절의 크기를 줄이거나 결절의 성장을 억제하는 데 효과가 있다는 증거는 없다. 그러므로, 임신 중에 갑상선결절에 대한 LT4 억제 치료는 권장되지 않는다. FNA 검사에서 양성이지만 빠르게 자라는 결절이나, 초음파 소견이 악성을 시사하는 변화를 보이는 결절은 FNA 검사를 다시 시행하여야 하며, 수술이 고려되어야 한다. FNA에서 양성이거나 중간형 결과를 보인 결절이 빠르게 자라지 않는 경우 임신 중에 수술할 필요는 없다.^{170,201)} 양성 결절에 대한 수술은 기도나 식도 압박증상을 보이는 크기가 큰 결절에서 고려되어야 한다.

• 임신부에서 FNA 세포검사 결과 양성 소견을 보인 갑상선결절은 빠르게 자라거나 심한 압박 증상을 보이는 경우를 제외하고는 수술이 필요하지 않다. 이런 경우, 결절은 분만 후 2010 대한갑상선학회 권고안에 따라 치료방향이 결정되어야 한다. 권고수준 B

임신 중 분화갑상선암의 치료 전략

최근에 발표된 2010 대한갑상선학회 권고안은 임신 초기에 FNA 세포검사서 갑상선유두암으로 진단된 갑상선결절은 초음파로 경과 관찰할 것을 권고하고 있다.¹⁷⁰⁾ 갑상선유두암이 임신 24주까지 크게 자란다면(용적이 50% 이상, 2차원에서 직경이 20% 이상), 수술을 시행해야 한다. 하지만, 갑상선유두암이 임신 중기까지 큰 변화를 보이지 않거나 임신 후기에 진단된다면, 수술은 분만 이후에 시행할 수 있다. 진행된 갑상선유두암의 경우, 임신 2분기에 수술을 시행하는 것이 실행 가능한 선택이 될 수 있다. 수술이 분만 이후로 연기

된다면, FNA 세포검사에서 분화갑상선암으로 진단된 경우 갑상선호르몬 억제요법을 고려할 수 있다.^{170,201)} LT4 치료의 목표는 TSH를 정상보다 낮게(0.1-0.5 mU/L) 유지하는 것이다. 만약 임신 3분기에 암이 의심되는 갑상선결절이 발견된 경우, 빨리 자라거나 나쁜 예후를 시사하는 증거가 없다면 추가 검사와 치료를 출산 후로 연기할 수 있다.

• 분화갑상선암에 대한 수술을 분만 이후로 연기하기로 결정하였다면, 임신 각 분기마다 경부 초음파검사를 시행하여 분화갑상선암이 빠르게 자라는지를 관찰하여야 하며, 이 경우 수술을 고려한다. 권고수준 I

• 분화갑상선암에 대한 수술을 출산 이후로 연기하는 것은 환자의 예후에 나쁜 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 그러나, 분화갑상선암의 크기가 뚜렷하게 커지거나 임신 중기 이전에 림프절 전이가 발견된다면 수술을 고려한다. 권고수준 B

• 분만 이후로 수술을 연기한 분화갑상선암 임신부에게 갑상선호르몬 억제요법을 고려할 수 있다. LT4 치료의 목표는 TSH치를 정상 보다 낮게(0.1-0.5 mU/L) 유지하는 것이다. 권고수준 I

임신 중 FNAC에서 갑상선암이 의심되는 경우의 치료 전략

임신 중 FNAC 결과가 “악성 의심”으로 나온 경우의 예후와 임상적 결과를 평가한 전향적 연구는 현재까지 알려져 있지 않다. FNA 세포검사에서 갑상선암이 의심되는 결절은 30%가 악성일 가능성이 있다. 임신 중 분화갑상선암으로 진단된 경우에도 분만 후로 수술을 연기하는 것이 예후에 나쁜 영향을 주지 않기 때문에, 세포검사 결과가 “악성 의심”인 경우 분만 후로 수술을 연기하는 것이 바람직하다. 이런 경우 대부분이 양성 결절인 것으로 알려져 있기 때문에, LT4 치료는 권장되지 않는다.

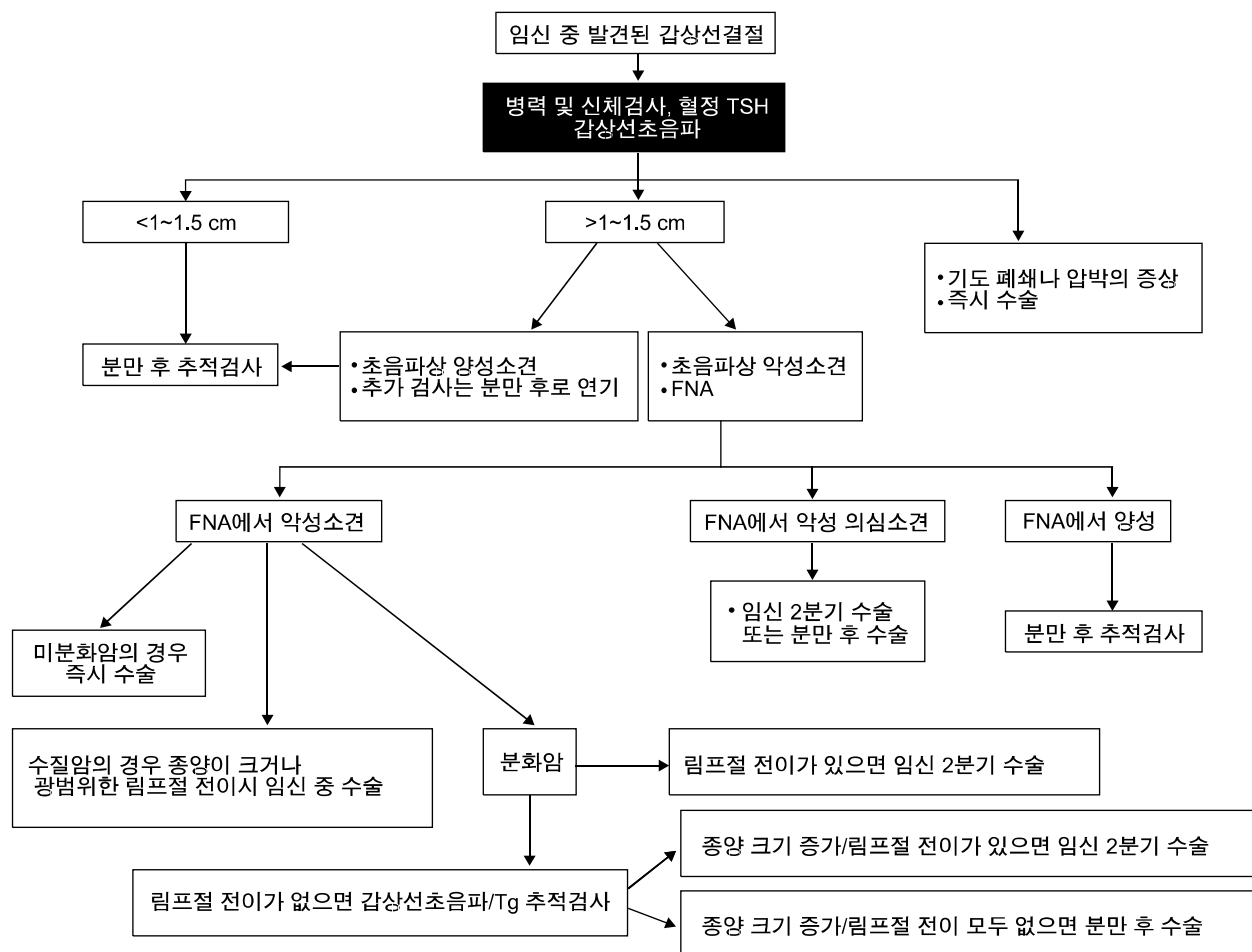


Fig. 1. An algorithm for the work-up and treatment of a thyroid nodule detected during pregnancy.

• 임신 중 FNA 세포검사 결과가 “악성 의심”인 경우 결정이 빠르게 자라거나 림프절 전이의 소견을 보이지 않는다면 수술을 고려할 필요는 없다. 이 경우 갑상선 호르몬 억제요법은 권장되지 않는다. 권고수준 I

• 분화갑상선암 여성에서 위험 분류에 의해 결정된 임신 전 TSH 조절 목표는 임신 중에도 그대로 유지되어야 한다. TSH 검사는 임신 16-20주까지는 4주 간격으로 시행하며, 임신 26주와 32주 사이에 한 번 시행한다. 권고수준 B

Fig. 1은 임신 시에 발견된 갑상선결절의 검사 및 치료에 관한 알고리즘이다.

이전에 갑상선암으로 치료받은 여성에서 임신 중 TSH 조절 목표

불현성 갑상선기능항진증이 임신부나 태아에게 나쁜 영향을 주지 않는다는 임상 결과를 고려하면, 임신 중에 임신 전 TSH를 억제한 정도로 유지하여도 안전하다고 추정할 수 있다. TSH의 억제 정도는 임신 전 잔존암이나 재발암의 유무에 따라 결정된다. 분화갑상선암에 대한 ATA 및 유럽갑상선학회(European Thyroid Association, ETA)의 가이드라인에 따르면, 잔존암이 있는 경우 혈청 TSH는 지속적으로 0.1 mU/L 미만으로 유지되어야 한다.^{201,202)} 임상적, 생화학적으로 잔존암이 없지만, 재발의 고위험군인 환자의 경우, TSH는 0.1-0.5 mU/L로 억제되어야 한다. 잔존암이 없으며, 저위험군인 환자의 경우, TSH는 낮은 정상 범위(0.3-1.5 mU/L)로 유지할 수 있다. 마지막으로, 방사성요오드 잔여갑상선제거술 치료를 받지 않은 환자에서 임상적으로 잔존암이 없고, LT4에 의해 억제된 혈청 티로글로불린(thyroglobulin, Tg) 수치가 측정되지 않고, 경부 초음파에서 정상소견을 보이는 경우, 혈청 TSH는 낮은 정상 범위(0.3-1.5 mU/L)로 유지할 수 있다.

임신 전부터 치료를 받고 있는 분화갑상선암 여성을 임신 동안 관리하는 데 가장 중요한 점은 TSH를 임신 전 수준으로 유지하는 것이다. 최근 연구에서 갑상선암 환자는 양성 갑상선질환의 치료 목적으로 방사성요오드 갑상선제거술을 받은 환자보다 LT4 용량의 증가가 더 적게 필요한 것으로 보고되었다.⁵¹⁾ 평균적으로, 분화갑상선암 여성에서 임신 1기에 9%, 임신 2기에 21%, 임신 3기에 26%의 누적 LT4 용량 증가가 필요했다. 그러므로, 임신 전부터 치료를 받고 있던 분화갑상선암 여성에서 임신 중에 갑상선기능저하증의 발생을 예방하기 위해서는 세심한 갑상선기능검사의 모니터링이 요구되며, 임신이 확인되는 경우, 즉시 갑상선기능검사가 시행되어야 한다. 조금이라도 LT4 용량의 변화가 있다면 4주 후에 갑상선기능검사를 시행하여 LT4 치료의 적절성을 평가하여야 한다. 또한, 같은 검사실에서 임신 전, 임신 중, 분만 후에 혈청 TSH와 Tg를 모니터링 해야 한다.

분화갑상선암 여성에서 방사성요오드 치료의 임신에 대한 영향

분화갑상선암으로 수술을 받은 대부분의 환자는 잔여갑상선 제거를 위해 방사성요오드 치료를 받는다. Sawka 등²⁰³⁾과 Garsi 등²⁰⁴⁾은 방사성요오드 치료로 인한 성선 기능과 임신에 대한 방사선의 유해한 효과에 대해 조사하여 방사성요오드 치료를 받은 군에서 불임, 유산, 사산, 신생아 사망률, 선천성 기형, 조기분만, 저체중아, 출생 후 1년 내의 사망, 후손에서 암 발생 등의 위험성이 대조군에 비해 증가되지 않았다고 보고하였다. 방사성요오드 치료 후 수 개월 내에 사산이 증가될 위험은 적절하지 못한 갑상선호르몬의 조절에 의한 것으로 생각된다. 그러므로, 임신 전 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선제거술을 받은 경우 최소한 6개월 이후에 임신을 하는 것이 바람직하며, 이렇게 함으로써 LT4 치료가 적절하게 되고 있는 상태에서 임신할 수 있다.

• 임신 전 방사성요오드 노출이 임신과 아기에게 해로운 영향을 미친다는 증거는 없다. 방사성요오드 치료를 받은 경우 최소한 6개월 후로 임신을 연기해야 한다. 방사성요오드 치료 후 LT4 용량은 임신 전에 안정화 되어야 한다. 권고수준 B

임신이 분화갑상선암의 재발에 미치는 영향

Rosvoll 등²⁰⁵⁾이 분화갑상선암으로 치료받은 후 임신한 여성을 조사한 결과 무병(disease free) 상태였던 여성은 임신 중 암의 재발이 관찰되지 않았으며, 안정되어 있거나 천천히 진행하던 여성에서 임신이 종양의 성장을 촉진하지 않았다. Hill 등²⁰⁶⁾은 분화갑상선암으로 진단된 후 한 번 이상의 임신을 경험한 여성과 임신을 한 번도 하지 않은 여성 사이에 암의 재발률이 차이가 없다고 보고하였다. 또한 Leboeuf 등²⁰⁷⁾은 분화갑상선암으로 초기 치료를 받고 평균 4.3년 경과 후 임신한 여성에서 분만 후 억제 Tg치의 평균은 분만 전의 평균과 차이가 없었지만, 일부 여성에서는 분만 후 Tg치가 임신 전에 비해 20% 이상 증가하였다고 보고하였다. 그

러나 임신 전 초음파에서 정상소견을 보였으며, 혈청 Tg치가 3.2 ng/mL 미만인 여성은 산욕(postpartum) 초기에 재발 소견은 보이지 않았다. Rosario 등²⁰⁸⁾도 임신 전에 분화갑상선암으로 치료받고, 임신 당시 혈청 Tg, 초음파, 신체검진에서 이상이 없던 상태였던 여성을 추적조사한 결과 임신이 암의 재발과 관련이 없다고 하였다. 한편, Hirsch 등²⁰⁹⁾이 분화갑상선암으로 치료받은 여성에서 분만과 암의 진행의 연관성을 조사한 결과, 임신 전 잔존암(persistent disease)과 암의 진행 사이에 양의 상관관계를 보였다. 결론적으로 임신 전에 구조적 또는 생화학적으로 잔존암이 없는 분화갑상선암 여성에서 임신이 암의 재발을 증가시키지 않는다. 그러나, 임신 당시 구조적이나 생화학적으로 갑상선암이 잔존해 있는 경우에는 임신이 갑상선암의 성장에 자극을 줄 수 있다.

임신 전 분화갑상선암으로 치료받은 여성의 임신 중 모니터링

• 임신 전 분화갑상선암으로 치료받았으며, 임신 전 혈청 Tg, 초음파, 신체검진에서 무병 상태인 저위험군 여성에서 임신 중 경부 초음파와 Tg 모니터링은 필요하지 않다. 권고수준 B

• 임신 전 분화갑상선암으로 치료받았으며, 임신 전에 Tg치가 높거나 구조적으로 잔존암이 있는 경우, 임신 각 분기마다 경부 초음파검사를 시행하여야 한다. 권고수준 B

산후갑상선염

산후갑상선염의 정의와 임상적 의미

산후갑상선염이란 임신 전에는 갑상선기능이 정상이었던 여성이 출산 후 1년 내에 갑상선기능이상 발생 하는 것이다.²¹⁰⁾ 전형적인 형태는 일과성 갑상선중독증, 일과성 갑상선기능저하증이 순차적으로 나타나고, 이후 정상갑상선기능으로 회복되는 것이다. 그러나 산후갑상선염의 임상 경과에는 다양해서, 25% 정도의 환자만 전형적인 중독증-저하증-정상의 경과를 보이며, 32%는 갑상선중독기, 43%는 갑상선기능저하기의 소견만 보인다.²¹¹⁾ 산후갑상선염의 갑상선중독기는 대개 산후 2-6개월 사이에 발생하는데, 일부에서는 분만 1년 후에 발생하기도 하며, 자연 치유된다. 갑상선기능저하

기는 출산 후 3-12개월에 발생하는데 10-20%는 정상으로 회복되지 않고 영구적 갑상선기능저하증으로 남는다. 최근 발표된 대규모 전향적 연구결과에 의하면 산후갑상선염 환자의 50%가 분만 1년 후에도 갑상선기능저하 상태였다.²¹²⁾

산후갑상선염의 원인

산후갑상선염은 갑상선자가항체(TAb), 림프구 이상, 보체 활성화 및 IgG1 증가, 자연세포독성세포(natural killer cell)의 활성화 증가 및 특정 HLA 일배체형과 연관이 있는 자가면역질환의 일종이다.²¹³⁻²¹⁵⁾ 산후갑상선염의 발생은 임신 중 면역억제 상태에 있다가 분만 후 반동으로 면역반응이 증가되어 생기는 것으로 생각되고 있다.

산후갑상선염의 예측인자

임신 초기에 TPOAb를 가진 산모 중 33-50%가 산후갑상선염이 발생한다. 이는 TAb 음성인 산모에 비하면 상대위험도가 10-59에 달하는 것이다.²¹⁶⁾ 또한 임신 초기 TAb 역가가 높을수록 산후갑상선염에 걸릴 가능성이 높아진다. 한편, 초음파에서 보이는 갑상선의 저에코 병변은 산후갑상선염의 호르몬변화(갑상선기능저하)를 예측하기는 하지만, 산후갑상선염을 진단하거나 발병을 예측하는데 임상적으로 유용하지는 않다.²¹⁷⁾

산후갑상선염의 유병률

산후갑상선염의 유병률은 약 8.1%로, 1.1-16.7%까지 다양하게 보고되었다.²¹⁸⁾ 유전적 요인과 요오드 섭취가 발생률에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 다른 자가면역질환이 있는 경우 산후갑상선염의 위험도가 높아진다. 제1형 당뇨병에서는 18-25%,^{219,220)} 만성 바이러스성 간염에서는 25%,²²¹⁾ 전신홍반루푸스에서는 14%,²²²⁾ 그레이브스병의 과거력이 있는 경우에는 44%²²³⁾에서 산후갑상선염이 발생하였다. 이전에 산후갑상선염을 앓고 갑상선기능이 정상으로 회복되었더라도 다음 번 임신에서 산후갑상선염이 재발할 가능성 70%이다.²²⁴⁾ 하시모토 갑상선염으로 갑상선호르몬을 복용 중인 여성에서도 갑상선이 완전히 위축되지 않는 한 산후갑상선염이 발생할 가능성이 있다.²²⁵⁾ 유산 후 산후갑상선염이 발생한 증례 보고는 있으나, 유산 후 갑상선기능 이상의 유병률은 알려져 있지 않다.

산후갑상선염의 증상

산후갑상선염의 갑상선중독증기에는 갑상선호르몬

의 상승정도가 경미하므로 약 30%의 환자는 증상이 없다. 그러나 전향적 연구에 의하면, 산후갑상선염 환자의 갑상선중독기에는 정상갑상선기능을 가진 산모에 비해 안절부절함, 더위 못참음, 피로, 심계항진 등을 더 많이 호소한다.^{210,226-228)} 산후갑상선염의 갑상선기능저하기에는 정상갑상선기능을 가진 산모에 비해 불편한 증상(추위를 못 참음, 피부 건조증, 기운 없음, 집중력 저하 및 전신 통증 등)이 더 많이 나타난다.^{210,226-228)}

산후갑상선염과 우울증과의 관련성

일반인에게서 DSMIII-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revision)의 진단기준에 따른 산후우울증(postpartum depression)의 발생률은 대략 10% 정도로 알려져 있다.²²⁹⁾ 산후갑상선염과 우울증과의 연관성을 조사한 연구들의 결과는 서로 달라서, 일부에서는 연관성이 있다고 하였으나,²³⁰⁾ 그렇지 않다는 보고도 있었다.²³¹⁾ 갑상선기능과는 무관하게 갑상선자가항체와 산후우울증이 연관성이 있다는 연구도 있고,^{232,233)} 관련이 없다는 연구도 있다.²³⁴⁾ 전향적으로 TPOAb+인 산모를 대상으로 분만 후 LT4 치료군과 위약군을 비교한 연구에서 두 군간에 산후우울증의 빈도는 차이가 없었다.²³⁵⁾

- 산후우울증이 산후갑상선염 또는 갑상선자가항체와 연관성이 있는지는 불분명하다. 갑상선기능저하증은 우울증의 가역적인 원인이므로, 산후우울증이 있는 산모는 TSH, FT4, TPOAb 검사를 한다. 권고수준 B

산후갑상선염의 갑상선중독기의 치료

산후갑상선염의 치료시기와 치료방법에 대한 전향적인 연구는 없었다. 산후갑상선염의 갑상선중독기는 산후 1-6개월(대부분 3개월경)에 발생하여 대개 1-2개월정도 지속된다. 갑상선중독기는 일과성이고 갑상선세포의 파괴로 인해 갑상선호르몬이 누출되어 나타나는 것이므로 자연치유 된다. 때문에 항갑상선제(PTU나 MMI)는 사용하지 않는다. 또한 증상이 없거나 경미하기 때문에 대부분 치료를 요하지 않는다. 산후갑상선염의 갑상선중독기는 그레이브스병과 감별이 중요하다. 그레이브스병 환자의 경우 TRAb 양성율이 95%이며, 산후갑상선염의 경우 방사성요오드섭취율(수유부에선 금기이다)이 감소한다.

- 산후갑상선염의 갑상선중독기에 증상이 있다면 베타차단제로 치료할 수 있다. 증상을 완화시킬 수 있는 가능한 최저 용량의 propranolol을 사용한다. 권고수준 B

- 산후갑상선염의 갑상선중독기에 항갑상선제의 사용은 권고되지 않는다. 권고수준 D

산후갑상선염의 갑상선중독기가 호전된 후 갑상선기능의 추적관찰

- 산후갑상선염의 갑상선중독기가 호전된 후 갑상선기능저하로의 이행여부를 확인하기 위해 산후 1년까지 TSH를 매 2개월마다 측정한다. 권고수준 B

산후갑상선염의 갑상선기능저하기의 치료

산후갑상선염의 갑상선기능저하기는 보통 산후 3-8개월(제일 흔하게는 6개월째)에 나타난다. 산후갑상선염에서 바로 갑상선기능저하기에 들어간 여성은 40-45%가 증상이 있으며, 갑상선중독기를 거쳐 갑상선기능저하기에 들어간 여성은 25-35%에서 증상을 나타낸다.²³⁶⁾ 증상은 집중력저하, 부주의함 등과 다양한 불편감 등이 나타나는데 4-6개월 정도 지속된다.²²⁸⁾

- 산후갑상선염의 갑상선기능저하기에 증상이 있으면 4-8주 뒤에 TSH를 다시 측정하거나 LT4를 투여(증상이 심하거나 치료를 원하는 경우)한다. 증상이 없으면 4-8주 뒤에 TSH를 다시 측정한다. 권고수준 B

- 산후갑상선염의 갑상선기능저하기에 임신예정이라면 LT4를 투여한다. 권고수준 A

산후갑상선염 환자에서 LT4투여 기간

산후갑상선염 환자에서 LT4투여를 시작한 후 얼마나 오랫동안 투여해야 하는지에 대해 체계적으로 조사된 바는 없다. 단지 지침이 되는 원칙은 임신 예정이거나 임신 또는 수유 중인 경우에 정상갑상선기능을 유지해야 한다는 것, 그리고 산후갑상선염에 따른 갑상선기능저하가 일시적인지 아니면 영구적인지를 평가해야 한다는 것이다.

- 산후갑상선염으로 LT4를 투여했다면 향후에 투약중단을 시도해 보아야 한다. LT4 치료 시작 6~12개월 후부터 용량을 서서히 줄여볼 수 있다. 만약 임신 예정이거나, 수유 중이거나, 현재 임신 상태라면 용량감량을 시도하지 않는다. 권고수준 C

산후갑상선염에서 갑상선기능저하기가 호전된 후 추적관찰

산후갑상선염이 장기적으로 갑상선기능에 미치는 영향에 대한 연구결과에 의하면, 갑상선기능저하에서 정상갑상선기능으로 회복된 여성 중 10-20%가 1년 이내에 영구적인 갑상선기능저하증으로 진행하였다.^{226,237-241)} 또한 최근 발표된 대규모의 전향적 연구에서는 산후갑상선염이 발생한 169명의 여성 중 82%가 1년 이내에 어느 한 시점에서는 갑상선기능저하 상태였으며, 54%는 출산 후 1년이 될 때까지 지속적으로 갑상선기능저하증이었다.²¹²⁾ 지금까지 보고된 연구결과를 종합해 보면 산후갑상선염 발병 후 3-12년 추적 중 20-40%에서 영구

적 갑상선기능저하증이 발생하였다.²⁴²⁾ 영구적 갑상선기능저하증의 위험인자로는 다분만력(multiparity), 갑상선초음파상 저에코성, 초기 갑상선기능저하증의 심한 정도, TPOAb의 역가, 산모 나이 및 유산력 등이 있다.

- 산후갑상선염의 병력이 있는 여성은 향후 영구적 갑상선기능저하증으로의 진행 여부를 알기 위해 매년 TSH를 측정한다. 권고수준 A

Fig. 2는 산후갑상선염의 치료와 추적관찰에 대한 알고리즘이다.

TAb+ 정상갑상선기능여성에서 요오드 또는 LT4의 산후갑상선염 예방 효과

TAb(+) 정상갑상선기능 여성에서 임신 중 요오드 또는 LT4의 투여가 산후갑상선염의 발생을 예방할 수 있는지에 대한 전향적인 무작위 위약대조시험 결과 두 가지 약제 모두 산후갑상선염의 빈도를 낮추지 못했다.^{243,244)} LT4는 산후갑상선염의 경과 중 갑상선기능저하기에 갑상선기능을 호전시켜 주었고, 요오드는 갑상

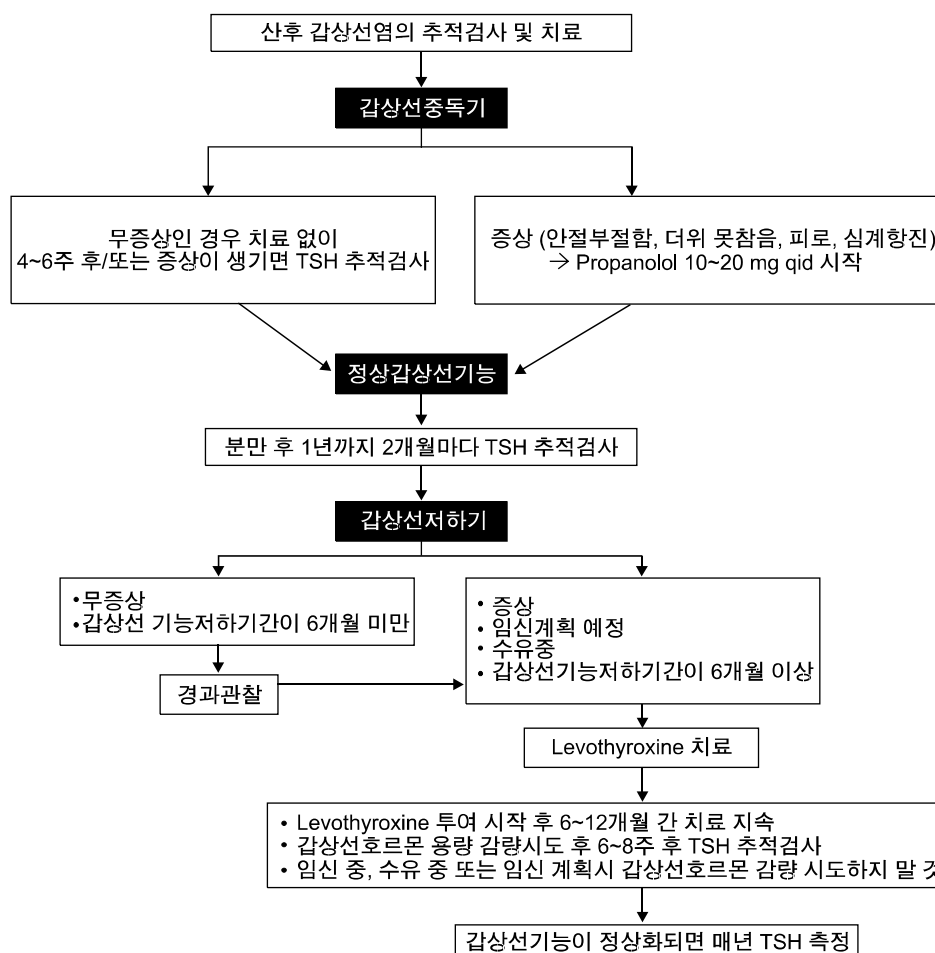


Fig. 2. An algorithm for the treatment and monitoring of postpartum thyroiditis.

선기능이상을 증가시키는 것으로 보인다.

- TAb+ 정상갑상선기능 여성에서 요오드나 LT4는 산후 갑상선염의 예방에 효과가 없으므로 권고되지 않는다. 권고수준 D

TAб+ 정상갑상선기능 여성에서 셀레늄의 산후갑상선염 예방 효과

Negro 등⁶¹⁾은 TAb+ 정상갑상선기능 임신부(151명의 이탈리아 여성)에서 산후갑상선염의 예방 효과를 보기 위해 77명에게는 200 ug/d의 셀레늄을, 74명에게는 위약을 임신 기간 및 출산 후에 지속적으로 투여한 결과, 셀레늄 투약 군에서 산후갑상선염의 빈도가 28.6%로 위약군(48.6%, $p < 0.01$)에 비해 현저히 낮았다고 보고하였다. 그러나, 셀레늄 보충요법이 산후갑상선염 예방에 효과가 있다는 이 연구결과 하나로 TAb+ 정상갑상선기능 여성에서 임신 중 셀레늄 보충을 권고하기에는 근거가 부족하다.

임신 중 갑상선기능의 선별검사

임신 초기 TSH 선별검사의 타당성

임신 초기 모든 임신부들을 대상으로 TSH 선별검사를 시행하여 갑상선질환을 찾아내고 치료를 해야 하는가에 대해서는 극도로 논란이 되고 있다. 어떤 질환에 대한 선별검사가 의미가 있으려면 1) 무증상 환자의 유병률이 높아야 하고, 2) 믿을만한 검사법이 있어야 하며, 3) 질병을 찾았을 때 적절한 치료법이 있으며, 4) 진단-치료 과정이 비용-효과적(cost-effective)이어야 한다.

임신 중 TSH 선별검사를 이 기준에 대비해 보면 1) 기존의 연구결과들을 종합해 보면, 모든 임신부를 대상으로 TSH 선별검사를 한다면 2-3%의 임신부에서 TSH가 높을 것으로 예측이 된다. 임신부에서 갑상선기능항진증의 유병률은 약 0.1-0.4%로 갑상선기능저하증보다 낮다. 이러한 갑상선기능이상의 유병률은 일반적으로 선별검사를 시행하고 있는 다른 질환의 유병률과 비슷하다. 2) 혈청 TSH 측정은 비용이 저렴하며, 임신 분기별 정상범위를 적용하면 비교적 정확하게 갑상선기능 장애를 진단할 수 있다. 3) 현성 갑상선기능이상을 치료하지 않았을 때 산모와 태아에 나쁜 영향을 미친다는 것은 명백하다. 그러나 임신 중에 발견되는 갑상선기능 장애는 대부분 SCH로 OH는 0.3-0.5%에 불과하다.^{30,245)}

임신 중 SCH가 산모와 태아에 미치는 영향에 대한 연

구는 아직 제한적이며 결과 또한 다양하여 논란의 여지가 있다. 4) 임신 중 갑상선기능이상에 대한 선별검사 비용 대비 효과적이라는 연구결과가 보고되었으나,²⁴⁶⁾ 이 연구는 SCH인 산모를 모두 치료하였을 때 태어난 아이의 IQ가 높아진다는 가정에 근거한 것이었다. 비용-효과를 조사한 다른 연구는 향후 무작위 제어 연구에서 SCH 산모를 LT4로 치료 했을 때 태어난 아이들 중 IQ가 85 미만인 비율이 감소된다면 SCH에 대한 선별검사가 비용 대비 효과적이라는 결론을 내렸다.²⁴⁷⁾

- 임신 초기에 일상적인 TSH 선별검사를 권고 또는 반대할 근거가 부족하다. 권고수준 I

- 임신 중 저티록신혈증의 치료는 이득이 입증되지 않았으므로 일상적인 FT4 선별검사는 권고되지 않는다. 권고수준 D

TSH 선별검사가 필요한 대상

모든 임신부를 대상으로 한 일상적인 선별검사의 의미는 확립되지 않았으나 갑상선기능이상이 임신 결과 및 태아에 나쁜 영향을 줄 수 있다는 것은 명백하므로 고위험군에서 적극적으로 환자를 찾는 사례-발견(case-finding) 접근법이 필요하다. 그러나 최근 Vaidya 등²⁴⁸⁾이 1560명의 임신부를 대상으로 갑상선기능저하증을 진단하기 위해 일상적인 선별검사와 고위험군을 대상으로 한 적극적인 사례-발견 접근법을 비교한 결과, 고위험군만 대상으로 진단 검사를 시행한 경우 갑상선기능저하증 환자의 30%를 찾아내지 못했다는 결과를 발표하였다. 또한 다른 연구에서도 모든 임신부를 대상으로 선별검사를 시행하지 않고 고위험군을 대상으로 사례-발견을 위한 검사를 시행한 경우 갑상선기능이상(갑상선기능저하증 뿐 아니라 TAb+ 또는 저티록신혈증 포함)의 55%를 발견하지 못하였다.²⁴⁹⁾

갑상선기능이상의 빈도가 높아 임신 중 갑상선기능에 대한 선별검사가 도움이 되는 고위험군은 다음에 나열된 병력 또는 소견이 있는 경우이다.

- 1) 갑상선기능이상의 병력 또는 갑상선 수술을 받은 병력: 엽절제술을 받은 후 갑상선기능저하증의 발생빈도는 33%라고 보고되었다.²⁵⁰⁾
- 2) 갑상선질환의 가족력
- 3) 갑상선종
- 4) TAb+: TPOAb+인 여성에서 OH가 발생할 위험도는 TPOAb-인 여성의 40배였다.²⁵¹⁾
- 5) 갑상선기능저하증을 시사하는 증상 또는 징후:

OH라도 무증상인 경우가 적지 않으나 갑상선기능이 정상인 경우와 비교하면 증상이 있을 가능성이 더 높다.²⁵²⁾

- 6) 제1형 당뇨병: 임신 시 16%에서 갑상선기능저하증이 새로 발생하였다.²⁵³⁾
- 7) 유산 또는 조산 병력
- 8) 갑상선기능저하증과 병발되는 자가면역질환: 백반증, 부신기능저하증, 부갑상선기능저하증, 위축성 위염, 악성빈혈(pernicious anemia), 전신경화증, 전신홍반루프스 및 쇠그렌증후군²⁵⁴⁾
- 9) 불임: 불임 치료 중인 여성에서 갑상선기능항진증은 2%,²⁵⁵⁾ 갑상선기능저하증(OH and SCH)은 1-43%로 보고되었다.⁶⁴⁾
- 10) 두경부 방사선조사 병력: 두경부에 방사선조사 치료를 받은 경우 8년 후 갑상선기능저하증의 유병률은 67%에 달했다.²⁵⁶⁾
- 11) 병적 비만: 체질량지수 40 kg/m^2 이상인 심한 비만 환자 코호트 연구에서 SCH의 유병률은 13.7%,²⁵⁷⁾ OH의 유병률은 19.5%²⁵⁸⁾ 라고 보고되었다.
- 12) 30세 이상: 갑상선기능저하증의 유병률은 나이가 많아질수록 증가하여, 18-24세 여성에서는 TSH $>5 \text{ mIU/L}$ 인 경우가 4%였으나, 35-44세 여성에

서는 7%로 증가되었다.^{251,259)}

- 13) 아미오다론 치료: 아미오다론을 복용 중인 경우 요오드 섭취 정도에 따라 현성 갑상선기능항진증 또는 현성 갑상선기능저하증의 발생빈도는 통틀어 14-18%이다.²⁶⁰⁾
 - 14) 리튬 치료: 리튬을 복용 중인 환자에서 갑상선기능저하증의 유병률은 6-52%이다.²⁶¹⁾
 - 15) 6주 이내의 조영제 노출: 조영제에 함유된 요오드에 의한 갑상선기능이상의 유병률은 20%에 달한다.²⁶²⁾
- 위와 같은 고위험군 여성에서는 임신 계획 시에 미리 TSH 검사를 하는 것이 합리적일 수도 있다. 그러나 이러한 연구는 시행된 적이 없다. 갑상선기능이상의 병력이 있는 여성은 첫 번째 산전진찰 시 갑상선기능검사를 시행하여야 하고 결과에 따라 적절한 추적검사 또는 치료를 받아야 한다.

• 고위험군 여성에서 임신 전 TSH 검사를 권고 또는 반대할 근거가 부족하다. 권고수준 I

• 모든 임신부에게 첫 산전진찰 시 갑상선기능이상의 병력 및 갑상선호르몬제나 항갑상선제를 복용한 병력이 있는지 물어보아야 한다. 권고수준 B

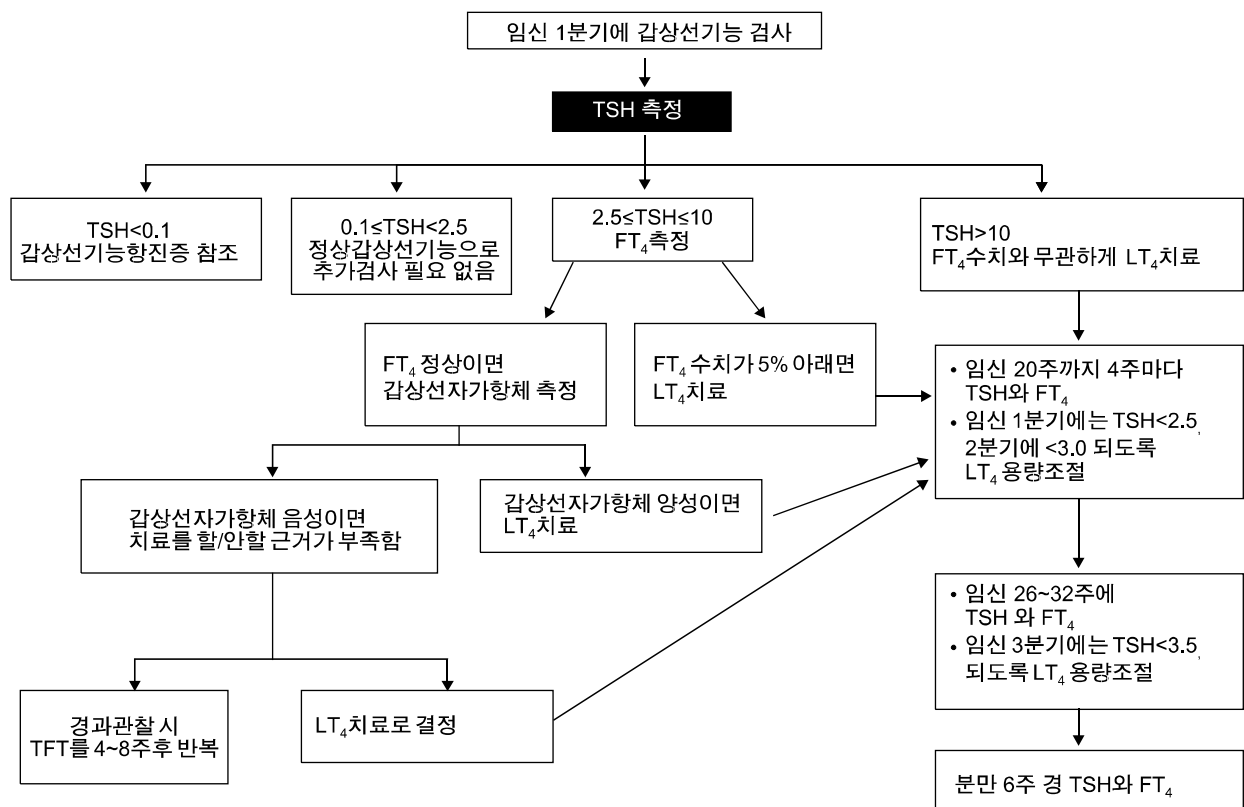


Fig. 3. An algorithm for the interpretation and management of the results of first trimester screening. TFT: thyroid function test.

- OH의 고위험군인 다음과 같은 여성에서는 임신 초기에 TSH 검사를 시행한다.
- 갑상선기능이상 또는 갑상선 수술 병력
- 30세 이상
- 갑상선기능이상증의 증상 또는 갑상선종
- TPOAb+
- 제1형 당뇨병 또는 다른 자가면역질환
- 유산 또는 조산 병력
- 두경부 방사선조사 병력
- 갑상선기능이상증의 가족력
- 병적비만(체질량지수 40 kg/m² 이상)
- 아미오다론 또는 리튬 복용, 6주 이내의 방사선 조영제 노출
- 불임
- 요오드 결핍지역 거주
- 권고수준 B

Fig. 3은 임신 1분기의 갑상선기능검사의 해석 및 치료에 대한 알고리즘이다.

맺음말

갑상선질환이 모체 및 태아에 미치는 영향에 대해서 전향적 무작위 이중맹검 위약 대조 제어 연구와 같이 질이 높은 연구는 거의 시행되지 못했다. 그러므로 아직 권고하기에는 근거가 부족한 부분이 있다. 또한, 현재 진행 중이거나 최근 결과가 발표된 비교적 잘 고안된 질이 높은 연구들도 임신 초기 SCH나 저티록신혈증, 또는 TAb+ 정상갑상선기능 임신부에 대한 LT4 치료가 산모 및 태아에 어떤 영향을 주는지에 대한 해답을 주지 못할 수도 있다. 이 문제에 대한 답변을 얻으려면 임신 전 선별검사로 SCH, 저티록신혈증, 또는 TAb+ 정상갑상선기능으로 진단받은 여성을 무작위로 LT4 치료를 받은 군과 받지 않은 군으로 나누어 임신 결과 및 태어난 아이의 지능에 차이가 있는지를 보아야 하겠지만 윤리적 문제를 포함한 많은 어려움이 있다.

이 권고안에 임신 중 요오드 섭취에 대한 부분은 포함시키지 않았다. 우리나라는 세계에서 가장 요오드 섭취량이 많은 나라에 속하여 일일 섭취량이 서구에서 임신 중 권고하는 섭취량(250 ug/d)뿐 아니라 금지하는 양(500 ug/d 이상)을 훨씬 상회하기 때문이다. 향후 우리나라 임신부들을 대상으로 요오드 섭취량과 임신 중 갑상선기능이상증의 연관성 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid* 2011;21(10):1081-125.
- 2) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl): S1-47.
- 3) Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. *Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract* 1999; 5:367-8.
- 4) Glinoe D. *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
- 5) van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG. *Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. Lancet* 1987;2(8565):953-5.
- 6) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid* 2003;13(1):3-126.
- 7) Negro R. *Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. The thyroid and reproduction. New York: Georg Thieme Verlag; 2009. p.84-95.*
- 8) Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. *Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. Thyroid* 2004;14(12):1084-90.
- 9) Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. *Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. Thyroid* 2007; 17(4):303-11.
- 10) Soldin OP, Hilakivi-Clarke L, Weiderpass E, Soldin SJ. *Trimester-specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine-sufficient women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays. Clin Chim Acta* 2004;349(1-2):181-9.
- 11) Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL. *Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. Clin Lab* 2004;50(9-10):581-4.
- 12) Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. *Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. J Endocrinol Invest* 1991;14(1):1-9.
- 13) Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaillier MC, Perez V, Quinn FA, et al. *Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. Eur J Endocrinol* 2007;157(4):509-14.

- 14) Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. *Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. Ther Drug Monit* 2007;29(5):553-9.
- 15) Panesar NS, Li CY, Rogers MS. *Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 4):329-32.
- 16) Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. *Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. BJOG* 2008;115(5):602-6.
- 17) Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. *The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. J Med Screen* 2004;11(4):170-4.
- 18) Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, et al. *Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. BMC Res Notes* 2009;2:237.
- 19) Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. *Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. Obstet Gynecol* 2005;106(4):753-7.
- 20) Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. *Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol* 2005;106(6):1365-71.
- 21) Price A, Obel O, Cresswell J, Catch I, Rutter S, Barik S, et al. *Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. Clin Chim Acta* 2001;308(1-2):91-8.
- 22) Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ. *Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(6):765-70.
- 23) Thienpont LM, Van Uytanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. *Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. Clin Chem* 2010;56(6):902-11.
- 24) Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. *Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337-41.
- 25) Toft AD, Backett GJ. *Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p.329-44.*
- 26) Anckaert E, Poppe K, Van Uytanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. *FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. Clin Chim Acta* 2010;411(17-18):1348-53.
- 27) Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. *Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):260 e1-6.
- 28) Stockigt J. *Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory-clinical approach. Clin Biochem Rev* 2003;24(4):109-22.
- 29) Thienpont LM, Van Uytanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. *Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. Clin Chem* 2010;56(6):912-20.
- 30) Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen* 2000;7(3):127-30.
- 31) Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol* 2005;105(2):239-45.
- 32) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
- 33) Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid* 2002;12(1):63-8.
- 34) Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol* 1993;81(3):349-53.
- 35) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1699-707.
- 36) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *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* 2010;95(9):E44-8.
- 37) Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol* 2009;160(6):985-91.
- 38) Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. *Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol* 2008;112(1):85-92.
- 39) Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. *Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1084-94.
- 40) Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. *Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):772-9.
- 41) Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaides KH. *Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. Thyroid* 2010;20(9):989-93.
- 42) Man EB, Brown JF, Serunian SA. *Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. Ann Clin Lab Sci* 1991;21(4):227-39.
- 43) Man EB, Jones WS, Holden RH, Mellits ED. *Thyroid*

- function in human pregnancy. 8. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111(7):905-16.
- 44) Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366(6):493-501.
- 45) Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(3):282-8.
- 46) Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(6):825-9.
- 47) Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4227-34.
- 48) Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351(3):241-9.
- 49) Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323(2):91-6.
- 50) Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2(2):147-52.
- 51) Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19(3):269-75.
- 52) Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3234-41.
- 53) Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010;20(10):1175-8.
- 54) Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010;20(8):901-8.
- 55) Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):197-204.
- 56) Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2587-91.
- 57) Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):389-93.
- 58) Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1687-91.
- 59) Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007;17(7):609-12.
- 60) Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 2008;18(1):7-12.
- 61) Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1263-8.
- 62) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(4):217-23.
- 63) Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p.453-5.
- 64) Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31(5):702-55.
- 65) Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16(1):118-29.
- 66) Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(3):648-52.
- 67) Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002;109(6):683-8.
- 68) Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363(16):1544-50.
- 69) Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):527-39.
- 70) Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(6):719-25.
- 71) Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9(7):653-7.
- 72) Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339(25):1823-6.
- 73) Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(9):526-9.
- 74) Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(8):922-6.
- 75) Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against

- surgical thyroidectomy in pregnancy. Eur J Endocrinol* 2009; 160(1):1-8.
- 76) Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. *Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1989;160(1):63-70.
 - 77) Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol* 1994;84(6):946-9.
 - 78) Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Grunero-Papendieck L. *Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(6):547-53.
 - 79) Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, et al. *Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(3):365-70.
 - 80) Sheffield JS, Cunningham FG. *Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1):211-7.
 - 81) Azizi F. *The safety and efficacy of antithyroid drugs. Expert Opin Drug Saf* 2006;5(1):107-16.
 - 82) Mandel SJ, Cooper DS. *The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6): 2354-9.
 - 83) Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. *Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. Am J Med Genet A* 2008;146A(18):2390-5.
 - 84) Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastriacovo P, et al. *Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):E337-41.
 - 85) Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. *Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. Am J Med Genet* 1999;83(1):43-6.
 - 86) Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. *The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid* 2009;19(7):673-4.
 - 87) Rivkees SA, Mattison DR. *Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:132041.
 - 88) Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. *Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl* 2004;10(8):1018-23.
 - 89) Rubin PC. *Current concepts: beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med* 1981;305(22):1323-6.
 - 90) Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. *Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70(6):461-3.
 - 91) Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. *Hyperthyroidism and pregnancy. Arch Intern Med* 1974;134(3):434-9.
 - 92) Glinioer D. *Thyroid hyperfunction during pregnancy. Thyroid* 1998;8(9):859-64.
 - 93) Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. *Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med* 1986;315(1):24-8.
 - 94) Ochoa-Maya MR, Frates MC, Lee-Parritz A, Seely EW. *Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism. Thyroid* 1999;9(11):1111-4.
 - 95) Hamburger JL. *Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. Thyroid* 1992;2(3):219-24.
 - 96) Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, et al. *Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(1):108-12.
 - 97) Laurberg P, Nygaard B, Glinioer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. *Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. Eur J Endocrinol* 1998; 139(6):584-6.
 - 98) Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. *Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):738-44.
 - 99) Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. *Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5851-7.
 - 100) Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. *Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? Thyroid* 2009;19(6): 661-2.
 - 101) Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. *Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. Fetal Diagn Ther* 2001;16(1):47-51.
 - 102) Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. *Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6093-8.
 - 103) McKenzie JM, Zakarija M. *Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. Thyroid* 1992;2(2):155-9.
 - 104) Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. *Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. Obstet Gynecol* 1992;80(3 Pt 1):359-64.
 - 105) Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. *The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. Obstet Gynecol* 2002; 99(6):1040-3.
 - 106) Zimmerman D. *Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid* 1999;9(7):727-33.
 - 107) Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. *Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management*

- of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23(9):740-2.
- 108) Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):289-302.
- 109) Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(4):412-20.
- 110) Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 2):509-12.
- 111) Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(6):655-60.
- 112) Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: Is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):1-2.
- 113) Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):303-16.
- 114) Azizi F. Treatment of post-partum thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2006;29(3):244-7.
- 115) Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3985-8.
- 116) Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15(11):1287-90.
- 117) Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S, et al. The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):161-5.
- 118) Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest* 2002;25(6):493-6.
- 119) Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(9):1239-43.
- 120) Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319(4):189-94.
- 121) Ellish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11(2):406-12.
- 122) Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010;85(1):25-32.
- 123) Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol* 2007;34(4):611-26, vii.
- 124) De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominici R, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010;20(6):633-7.
- 125) Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264(11):1422-5.
- 126) Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):364-9.
- 127) Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(2):421-7.
- 128) Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(6):387-91.
- 129) Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150(6):751-5.
- 130) Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology* 2001;142(2):823-9.
- 131) Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS, Yeung WS, et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril* 2009;91(5 Suppl):2104-9.
- 132) Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod* 2003;18(5):1094-9.
- 133) Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):433-40.
- 134) Baek KH, Lee EJ, Kim YS. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med* 2007;13(7):310-7.
- 135) Irvani AT, Saeedi MM, Pakraves J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008;14(4):458-64.
- 136) Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71(5):843-8.
- 137) Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1583-6.
- 138) Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60(6):1001-5.
- 139) Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15(7):1637-9.
- 140) De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, et al. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004;52(4):263-6.

- 141) Kiprof DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR. *The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities.* *Am J Reprod Immunol* 1996;36(4):228-34.
- 142) Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. *Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin.* *Fertil Steril* 2000; 73(3):536-40.
- 143) Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. *Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach.* *Am J Reprod Immunol* 2000;43(4):204-8.
- 144) Bussen S, Steck T, Dietl J. *Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure.* *Hum Reprod* 2000;15(3):545-8.
- 145) Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. *Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome.* *Am J Reprod Immunol* 1998;40(1):2-8.
- 146) Poppe K, Glinioer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. *Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination?* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4149-52.
- 147) Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. *The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome.* *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(11):649-55.
- 148) Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. *Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function.* *J Endocrinol Invest* 2007; 30(1):3-8.
- 149) Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. *Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis.* *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):643-52.
- 150) Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. *Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study.* *Hum Reprod* 2005; 20(6):1529-33.
- 151) Martin JA, Osterman MJ, Sutton PD. *Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System.* *NCHS Data Brief* 2010(39):1-8.
- 152) Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF; Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set.* *Natl Vital Stat Rep* 2004;53(10): 1-29.
- 153) Petrou S. *The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life.* *BJOG* 2005;112 Suppl 1:10-5.
- 154) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. *Epidemiology and causes of preterm birth.* *Lancet* 2008; 371(9606): 75-84.
- 155) Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. *Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study.* *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(2):243-7.
- 156) Tietgens ST, Leinung MC. *Thyroid storm.* *Med Clin North Am* 1995;79(1):169-84.
- 157) Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. *Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy.* *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(7): 468-71.
- 158) Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al. *Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery.* *Obstet Gynecol* 2010;116(1):58-62.
- 159) Struve CW, Haupt S, Ohlen S. *Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease.* *Thyroid* 1993;3(1):7-9.
- 160) Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. *The effect of pregnancy on thyroid nodule formation.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1010-4.
- 161) Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. *Management of thyroid nodules in pregnancy.* *Arch Intern Med* 1996;156(20):2317-20.
- 162) Rosen IB, Walfish PG, Nikore V. *Pregnancy and surgical thyroid disease.* *Surgery* 1985;98(6):1135-40.
- 163) Marley EF, Oertel YC. *Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women.* *Diagn Cytopathol* 1997;16(2):122-5.
- 164) Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry.* *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4): 1128-35.
- 165) Loh KC. *Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series.* *Thyroid* 1997;7(1):107-13.
- 166) Hegedus L. *Clinical practice. The thyroid nodule.* *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
- 167) Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, et al. *Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer.* *The Late Effects Study Group.* *Cancer Res* 1991;51(11):2885-8.
- 168) Tan GH, Gharib H, Reading CC. *Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography.* *Arch Intern Med* 1995;155(22):2418-23.
- 169) Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules.* *Endocr Pract* 2006;12(1): 63-102.
- 170) Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. *Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer.* *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3(2):65-96.
- 171) Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. *Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice.* *J Clin Ultrasound* 1992;20(1): 37-42.
- 172) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid*

- nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
- 173) Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2493-8.
 - 174) Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(3):357-63.
 - 175) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
 - 176) Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5.
 - 177) Atkinson BF. Fine needle aspiration of the thyroid. *Monogr Pathol* 1993(35):166-99.
 - 178) Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(2):361-400.
 - 179) Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid* 1994;4(4):433-5.
 - 180) Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol* 1987;31(5):587-90.
 - 181) Hamburger JL. Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid* 1992;2(2):165-8.
 - 182) Oertel YC. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(1):69-91.
 - 183) Powers C, Frable W. Fine needle aspiration biopsy of the head and neck. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1996.
 - 184) Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4):577-91.
 - 185) Solomon D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993;16:1-9.
 - 186) Zanzonico PB. Radiation dose to patients and relatives incident to ¹³¹I therapy. *Thyroid* 1997;7(2):199-204.
 - 187) Pauwels EK, Thomson WH, Blokland JA, Schmidt ME, Bourguignon M, El-Maghraby TA, et al. Aspects of fetal thyroid dose following iodine-131 administration during early stages of pregnancy in patients suffering from benign thyroid disorders. *Eur J Nucl Med* 1999;26(11):1453-7.
 - 188) Berg GE, Nystrom EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattsson S, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 1998;39(2):357-61.
 - 189) Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(11):1191-3.
 - 190) Monroy-Lozano BE, Hurtado-Lopez LM, Zaldivar-Ramirez FR, Basurto-Kuba E. Clinical behavior of thyroid papillary cancer in pregnancy: optimal time for its treatment. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:359-62.
 - 191) Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2862-6.
 - 192) Nam KH, Yoon JH, Chang HS, Park CS. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *J Surg Oncol* 2005;91(3):199-203.
 - 193) Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2010;162(1):145-51.
 - 194) Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Good prognosis in thyroid cancer found incidentally at surgery for thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999;75(881):169-70.
 - 195) Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1):15-20.
 - 196) Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg* 1986;121(11):1287-90.
 - 197) Chong KM, Tsai YL, Chuang J, Hwang JL, Chen KT. Thyroid cancer in pregnancy: a report of 3 cases. *J Reprod Med* 2007;52(5):416-8.
 - 198) Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, Montero M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995;105(3 Pt 1):251-5.
 - 199) Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009;144(5):399-406; discussion
 - 200) Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(1):41-71.
 - 201) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
 - 202) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
 - 203) Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):479-90.
 - 204) Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008;49(5):845-52.
 - 205) Rosvoll RV, Winship T. Thyroid carcinoma and pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121(5):1039-42.
 - 206) Hill CS Jr, Clark RL, Wolf M. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122(6):1219-22.
 - 207) Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, Tuttle RM. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. *Thyroid* 2007;17(6):543-7.
 - 208) Rosario PW, Barroso AL, Purisch S. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma apparently free of the disease. *Thyroid* 2007;17(11):1175-6.
 - 209) Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A,

- Singer J, et al. *Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. Thyroid* 2010;20(10):1179-85.
- 210) Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. *High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. N Engl J Med* 1982;306(14):849-52.
 - 211) Stagnaro-Green A. *Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4042-7.
 - 212) Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. *High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):652-7.
 - 213) Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF. *A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):645-53.
 - 214) Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. *Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev* 2001;22(5):605-30.
 - 215) Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. *Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):1959-66.
 - 216) Smallridge RC. *Postpartum thyroid disease: a model of immunologic dysfunction. Clin Appl Immunol Rev* 2000;1:89-103.
 - 217) Adams H, Jones MC, Othman S, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, et al. *The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. Clin Radiol* 1992;45(5):311-5.
 - 218) Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. *Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. Thyroid* 2006;16(6):573-82.
 - 219) Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. *Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):10-6.
 - 220) Gerstein HC. *Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. Ann Intern Med* 1993;118(6):419-23.
 - 221) Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. *Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. J Clin Virol* 2008;41(4):318-9.
 - 222) Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. *Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. Lupus* 2011;20(7):690-9.
 - 223) Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. *The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. Thyroid* 2007;17(8):767-72.
 - 224) Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. *Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. Br J Gen Pract* 1997;47(418):305-8.
 - 225) Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, Rodriguez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R. *Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4000-5.
 - 226) Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. *Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. J Endocrinol Invest* 1992;15(4):265-72.
 - 227) Lazarus JH. *Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. Thyroid* 1999;9(7):685-9.
 - 228) Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, Friedman DS, Klein TA, Smallridge RC. *The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):203-9.
 - 229) Cox JL, Murray D, Chapman G. *A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. Br J Psychiatry* 1993;163:27-31.
 - 230) Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH, et al. *Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. N Engl J Med* 1991;324(25):1815-6.
 - 231) Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A. *Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):809-14.
 - 232) Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. *Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. Eur J Endocrinol* 2001;145(5):579-84.
 - 233) Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, et al. *Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. BMJ* 1992;305(6846):152-6.
 - 234) Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komproe IH. *Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129(1):26-30.
 - 235) Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C, et al. *Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. Br J Psychiatry* 2002;180:327-30.
 - 236) Hidaka Y, Tamaki H, Iwatani Y, Tada H, Mitsuda N, Amino N. *Prediction of post-partum Graves' thyrotoxicosis by measurement of thyroid stimulating antibody in early pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(1):15-20.
 - 237) Azizi F. *The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. Eur J Endocrinol* 2005;153(3):367-71.
 - 238) Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. *Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6617):241-4.
 - 239) Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin FR, Walfish PG. *Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):327-33.
 - 240) Tachi J, Amino N, Tamaki H, Aozasa M, Iwatani Y, Miyai K. *Long term follow-up and HLA association in patients with*

- postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(3):480-4.
- 241) Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123(4):395-401.
- 242) Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):334-42.
- 243) Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3191-8.
- 244) Kampe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):1014-8.
- 245) Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(1):41-6.
- 246) Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008;158(6):841-51.
- 247) Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):267 e1-7.
- 248) Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):203-7.
- 249) Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):645-50.
- 250) De Carlucci D Jr, Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaij FC, Cernea CR. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(10):1076-9.
- 251) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- 252) Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12(9):544-50.
- 253) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: a new syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):442-6.
- 254) Ladenson PW. Diagnosis of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p.857-63.
- 255) Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12(11):997-1001.
- 256) Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(11):2892-7.
- 257) Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):403-8.
- 258) Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid* 2006;16(1):73-8.
- 259) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
- 260) Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(6):735-51.
- 261) Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(6):723-33.
- 262) Vagenakis AG, Braverman LE. Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med Clin North Am* 1975;59(5):1075-88.