

妊娠期間甲狀腺功能篩檢與治療原則

三軍總醫院 謝秉霖 /林啟康

1. 甲狀腺功能異常在懷孕期間造成之影響

甲狀腺疾病是國內常見的內分泌系統疾病之一，常因為結節性腫瘤或是甲狀腺素上下游分泌障礙造成臨床症狀，常好發於育齡期女性，且在女性懷孕過程中，因母體的甲狀腺功能異常可能造成流產、早產、胎死腹中或子癲前症機率上升等，此外母親的甲狀腺功能異常會直接造成胎兒異常，如甲狀腺腫大或機能異常。

甲狀腺體積從第一孕期到足月共增加 25%，從 12ml 增加到 15ml，在懷孕早期，因為賀爾蒙劇烈的變化的結果，包括雌激素上升造成甲狀腺結合蛋白(thyroid-binding-globulin, TBG)濃度上升、人類絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)刺激促甲狀腺素接受器(TSH receptor)造成甲狀腺素分泌增加等，因此懷孕初期會出現生理性甲狀腺功能亢進表現，TBG、T3(triiodothyronine)和 T4(thyroxine)會在 18 周達到最高峰，並持續到分娩，而游離 T4(free T4)的濃度在 12 周時達最高峰，隨著 hCG 的濃度下降而跟著下降；在這段時間，因為以上生理變化導致下視丘的甲狀腺促素釋素(Thyrotropin-Releasing Hormone, TRH)分泌下降。母體的 T4 對於胎兒的大腦皮質發育極為重要，由於胎兒本身甲狀腺一開始尚無法製造甲狀腺素，直到 12 周才開始自行製造，因此在懷孕初期母體的甲狀腺功能對胎兒腦部發育及甲狀腺功能維持相當重要，同時甲狀腺功能對於維持母體水分分布均衡亦有重要角色。

此外甲狀腺功能異常亦是造成不孕症的一個原因，許多研究顯示高濃度的促甲狀腺素(thyroid stimulating hormone, TSH, 又稱為 thyrotropin)與不孕症或懷孕早期流產有關；另外甲狀腺功能亢進常伴隨生理期不規則，進而影響受孕機率。

2. 妊娠期甲狀腺功能亢進(Hyperthyroidism)之影響

甲狀腺功能亢進的發生機率在懷孕婦女為 0.4-1.7%，最常見造成甲狀腺亢進的原因是 Grave's hyperthyroidism，佔 95%，其他原因可能為毒性甲狀腺瘤(toxic adenoma)或無痛性甲狀腺炎(painless thyroiditis)，檢驗中可以發現 freeT4 上升，TSH 濃度下降，由於第一孕期受到 hCG 濃度的影響，甲狀腺亢進的症狀可能會加劇。甲狀腺亢進可能會造成流產、早產並且有較高機率發生子癲前症及心臟衰竭，甲狀腺功能亢進控制不佳的產婦發生子癲前症的機率为控制良好族群(euthyroid function)的 1.7 倍、發生心臟衰竭的機率也多達 8 倍。此外對於胎

兒可能的影響包含造成胎兒甲狀腺結節形成、心搏過速及心律不整、胎兒水腫、生長遲滯甚至胎死腹中。

除此之外，在治療母親甲狀腺功能亢進的過程中，可能因為抗甲狀腺藥物(如 thionamide)通過胎盤作用在胎兒，造成胎兒甲狀腺功能低下或是高濃度碘治療後母體大量的 TSH receptor 抗體(Thyrotrophin Receptor stimulating Antibodies, TRAb)穿過胎盤造成胎兒甲狀腺亢進甚至甲狀腺毒症(fetal thyrotoxicosis)，因此在甲狀腺功能亢進的懷孕婦女的照護上，除了疾病本身的控制與觀察妊娠併發症以外，對於胎兒的監測也相當重要。

3. 妊娠期甲狀腺功能低下(Hypothyroidism)之影響

甲狀腺功能低下佔懷孕婦女 0.2-1.2%，甲狀腺功能低下最常見的原因是碘攝取不足或是橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto thyroiditis)，抽血檢查可以發現甲狀腺低下，TSH 上升；甲狀腺功能低下在母體身上可能出現乾燥皮膚、落髮、下肢水腫等表徵，而未經治療的甲狀腺功能低下可能會造成早產、流產、神經發育不全、胎兒體重過低或生長遲滯(FGR, fetal growth restriction)、母體妊娠高血壓及子癲前症發生機率上升等。甲狀腺功能低下族群中，也建議檢查甲狀腺過氧化酶抗體(anti-thyroid peroxidase, anti-TPO)，當 anti-TPO 過高，也與發生妊娠不良反應，包含反覆性流產、早產、甚至是胎盤早期剝離相關性較高。

4 妊娠期間甲狀腺功能篩檢在國內外醫學會之建議

甲狀腺疾病的診斷需要測 TSH、freeT4 及 total T3 濃度，當診斷為 overt hypothyroidism(TSH 上升、free T4 下降)時建議開始左旋甲狀腺素(L-thyroxine, Levothyroxine)治療，並每四週追蹤 TSH 濃度；若診斷為 overt hyperthyroidism(TSH 下降、free T4 上升)則建議檢測 TRAb，並在開始抗甲狀腺素藥物療程後每二至四週檢測 freeT4 與 total T3 濃度；至於 subclinical hypothyroidism(TSH 上升、free T4 正常)及 subclinical hyperthyroidism(TSH 下降、free T4 正常)的產婦除非有明顯臨床症狀否則無需治療。

至於談到有無需要甲狀腺功能篩檢，美國婦產科醫師學(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)於 2020 年的指引提到不建議懷孕婦女進行甲狀腺功能普篩，原因是第一孕程 TSH 濃度會生理性低下，即使 TSH 低於標準值最低的百分之 2.5 以下，只要 freeT4 在正常範圍，與妊娠併發症就無相關聯性，也無證據顯示亞臨床性甲狀腺功能異常(subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism)的預防性治療有較好的胎兒預後，而歐洲及東北亞國家目前也都不建議甲狀腺功能普篩。不過中華民國內分泌醫學會(2019)建議所有計劃懷孕或是懷孕初期婦女應接受評估。具有以下危險因子建議檢測 TSH(高度建議、中證據等級)：

- A. 有甲狀腺功能異常(低下或亢進)病史，或目前有甲狀腺功能異常症狀
- B. 已知甲狀腺抗體陽性或有甲狀腺腫
- C. 有過頭頸部輻射線暴露史或以前有甲狀腺手術史
- D. 年齡超過 30 歲
- E. 第一型糖尿病或其他自體免疫疾病
- F. 曾經流產、早產或不孕者
- G. 兩次或以上生育經歷之經產婦
- H. BMI>40 kg/m² 之重度肥胖者
- I. 正在服用 amiodarone、鋰鹽或曾經接受含碘攝影劑檢查者
- J. 居住於中重度碘缺乏地區。

5. 妊娠期間甲狀腺功能異常治療的基本原則

若已知甲狀腺功能亢進建議先行避孕，直到接受治療達到甲狀腺功能穩定的狀態，即相隔兩個月以上兩次抽血檢測甲狀腺功能都正常。

甲狀腺功能亢進治療方法有三種：

- 一、抗甲狀腺藥物，優點是容易服用也能同時使抗體降低。
- 二、放射碘治療，其效果佳，但治療前 48 小時需確認無懷孕，並且建議治療後半年以上再懷孕。
- 三、甲狀腺切除手術，能輕易讓甲狀腺亢進的情況獲得控制，但需終生服用甲狀腺素。

而懷孕中才發現的甲狀腺功能亢進原則上建議藥物治療，若藥物不良反應太強卻又必須治療則建議在第二孕期接受甲狀腺切除手術。抗甲狀腺藥物常用為 propylthiouracil(PTU)、methimazole(MMI)及其前驅物 carbimazole，藥物治療比較如下圖

	Propylthiouracil(PTU)	Methimazole(MMI)
半衰期	1.5 小時	6 小時
母體蛋白結合率	高(通過胎盤較少)	低(通過胎盤較多)
嚴重副作用	急性肝衰竭、顆粒性白血球缺乏症、ANCA(+)血管炎	致畸胎、胎兒食道及後鼻孔閉鎖、胎兒皮膚病變 (aplasia cutis)
建議劑量	每 8 小時 50-150mg	每天 10-20mg，維持劑量為每天 5-10mg
建議使用孕期	第一孕期(最多至 16 周)	第二及第三孕期
治療效價強度	1	20

*Carbimazole 為 methimazole 前驅物，藥物吸收後會代謝成 methimazole，建議劑量換算為 carbimazole：methimazole 為 10mg：6mg。

至於懷孕第一孕程出現的暫時性生理性甲狀腺功能亢進多半會自動恢復，

建議症狀治療即可，不建議使用抗甲狀腺藥物，若出現嚴重心悸或心搏過速症狀可考慮 Beta-blocker (例如 propranolol，起始劑量每 6-8 小時口服給予 10-20mg，依症狀逐漸減量)。

目前尚未有前瞻性研究證實在懷孕期甲狀腺功能低下者接受甲狀腺素治療能在胎兒神經發育上獲得較好的結果，但是有些研究已顯示若 TSH 能控制在 0.2-2.5mU/L，較不易發生流產，若是同時具有 TSH 高於正常值合併 anti-TPO 陽性時建議使用 L-thyroxine 治療，以減少妊娠併發症，建議計量為 1-2mcg/kg/day。而當我們已在補充左旋甲狀腺素且懷孕檢測發現甲狀腺素濃度仍低下時建議將劑量增加 30%，並且建議在調整藥物劑量時每四周要監測 TSH 濃度，使其控制在 2.5mU/L 以下。

6. 結論

懷孕期間的出現的甲狀腺功能異常多常見無明顯臨床症狀，且發生機率相對較低，故國內外醫學會在懷孕期間是否應全面普篩甲狀腺功能目前仍無一致結論，但若有前述相關危險因子或是臨床表徵著，則建議先檢測 TSH 及 freeT4；而原本就有甲狀腺功能異常的婦女建議在懷孕前應接受諮詢，了解疾病與藥物使用在懷孕期間造成的影響，並持續接受治療，以減少妊娠併發症，同時藉由新陳代謝科醫師、產科醫師、小兒內分泌專科醫師、營養師、專業護理師等組成之醫療團隊，在整個懷孕過程的共同照護、胎兒監測與產後追蹤，以達最佳的懷孕預後。

參考文獻

1. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):e261-e274.
2. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014 Jun;3(2):76-94.
3. Williams obstetrics, F.Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Catherine Y. Spong, Brian M. Casey, 26th edition, ch4,61, p.71-72, 1089-1093
4. 妊娠與產後甲狀腺疾病臨床診治手冊，社團法人中華民國內分泌學會，2019 年出版
5. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T: Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. Arch Gynecol Obstet 283(2):243,2011
6. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 12(1):63, 2002