

甲狀腺疾病與妊娠

Thyroid disease in pregnancy

黃君睿 林亮羽*

台北榮民總醫院內科部住院醫師

*台北榮民總醫院新陳代謝科主治醫師

摘要

懷孕時，甲狀腺疾病在診斷和治療上皆和一般女性不同。這是由於懷孕時母體產生一系列的生理變化，造成甲狀腺素需求量增加、甲狀腺功能判讀困難；加上胎兒的需求和安全必須一併考慮，因此亞臨床性甲狀腺低能症的患者可能必須考慮治療；甲狀腺素的劑量常常需要調整；甲狀腺高能症的成因難以區分；治療時，不可以選擇碘¹³¹，也不會優先選擇手術；藥物選擇上，第一產程更不可以使用具有致畸胎性的imidazole類藥物。

關鍵字

甲狀腺高能症 (hyperthyroidism)、甲狀腺低能症 (hypothyroidism)、妊娠 (pregnancy)、Hashimoto's thyroiditis (橋本氏甲狀腺炎)、Graves' disease (葛瑞夫茲氏病)、產褥後甲狀腺炎 (postpartum thyroiditis)

前言

甲狀腺疾病好發於女性，尤其是生育年齡的婦女。生育年齡的女性中，自體免疫甲狀腺病(autoimmune thyroid disease)的盛行率約 5-15%。¹ 懷孕婦女有明顯的甲狀腺功能異常者約佔 1%，無症狀的亞臨床性(subclinical)甲狀腺功能異常的比例則更高。¹ 5-20%的懷孕婦女中可以發現甲狀腺自體免疫抗體的存在。¹

懷孕期間，由於母體的生理變化，加上懷孕早期胎兒必須完全依靠母體來的甲狀腺素，因此總體甲狀腺素需求量大增。自體免疫甲狀腺病的患者，由於甲狀腺功能庫存(functional reserve)較少，在懷孕期間較容易由亞臨床性甲狀腺低能症(subclinical hypothyroidism)轉變為甲狀腺低能症(hypothyroidism)，甚至分娩後也有較高產褥後甲狀腺炎(postpartum thyroiditis)的機率。

妊娠本身也可能造成妊娠甲狀腺高能症，如何和自體免疫甲狀腺病造成的甲狀腺高能症做一正確的區分，亦是臨床上的難題。懷孕時，治療甲狀腺高能症的藥物選擇，因為考慮到致畸胎性的關係，也和一般成人不同。不論在甲狀腺功能判讀和疾病治療上，由於母體的生理變化和胎兒的存在，皆有其獨到之處。本文針對正常懷孕時甲狀腺生理變化、懷孕時的甲狀腺低能症、甲狀腺高能症、以及產褥後甲狀腺炎等部分做一詳盡的探討。

正常懷孕時的甲狀腺生理變化

甲狀腺體的發育始於胚胎發育的第三週，而甲狀腺賀爾蒙則至胚胎發育的第十一週左右才開始合成。因此，在懷孕初期的前 10-12 週，胎兒完全依賴母親製造的甲狀腺荷爾蒙，直到懷孕中期，胎兒開始製造自己的甲狀腺荷爾蒙時，仍依賴母親攝取足夠的碘當作原料。因此，母體甲狀腺的狀態對胎兒影響至深。世界衛生組織(WHO)建議懷孕婦女每日碘的攝取量為 250 μg ，較一般生育年齡的女性每日碘攝取量 150 μg 為高。²

正常懷孕時，母體的基礎代謝率會增加 15-20%，甲狀腺體積稍微增大 10-15%。甲狀腺生理變化的成因可分為以下幾個方面：(1)母體動情素(estrogen)增加，導致血中甲狀腺荷爾蒙結合球蛋白(thyroxin binding globulin, TBG)濃度上升，為維持游離型甲狀腺素(free T4)濃度平穩，血中甲狀腺素(T4)和三碘甲狀腺素(T3)濃度明顯上升，很容易誤認為甲狀腺高能症。(2) 懷孕初期，因為有類似促甲狀腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)作用的人類絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)濃度增加，和促甲狀腺素受器(TSH receptor)微弱地結合，使得懷孕中期促甲狀腺素濃度降低，也造成甲狀腺功能的判讀困難度增加。(3)甲狀腺素經由胎盤代謝增加。(4)尿液中的碘排出增加。(5)免疫系統的變化促使本來的自體免疫性甲狀腺疾病發作、惡化、或改善。³

甲狀腺低能症與妊娠

懷孕時的甲狀腺低能症(overt hypothyroidism)定義為血中 TSH 濃度大於 2.5 mIU/L 合併 free T4 濃度下降；或者不論 free T4 數值多少，血中 TSH 濃度大於 10 mIU/L。⁴ 亞臨床性甲狀腺低能症(subclinical hypothyroidism)定義為血中 TSH 濃度大於 2.5 mIU/L 但小於 10m IU/L 合併 free T4 濃度正常。⁴ 單獨地低甲狀腺素血症(isolated hypothyroxinemia)定義為 TSH 濃度正常，但 free T4 濃度介於正常參考值的下 5-10 個百分比。⁴

由於懷孕時的 TSH 正常值和平常不同，因此各實驗室應制定出各產程專有的 TSH 標準值(trimester specific TSH references)。一般建議的 trimester specific TSH references 為：第一產程 0.1-2.5 mIU/L；第二產程 0.2-3.0 mIU/L；第三產程 0.3-3.0 mIU/L。^{4,5} 至於 free T4 的測定，由於容易受到許多因素干擾，目前尚無 trimester specific reference，臨床上仍以 TSH 為指標。

許多證據顯示，甲狀腺低能症患者有較高不孕的機會，一旦懷孕也較容易產生一些併發症，包括流產、妊娠高血壓、胎盤分離、早產、產後大出血、新生兒呼吸窘迫症候群等。若胎兒缺乏甲狀腺素過久，則會造成胎兒神經發育不全，產生呆小症(cretinism)、智力降低等情況。⁶

亞臨床性甲狀腺低能症和懷孕併發症的關連，目前的證據尚不完整。有一隨機控制試驗(randomized control trial)顯示，在甲狀腺過氧化酶抗體(thyroid peroxidase, TPO antibody)陽性的婦女，懷孕 9 週起補充甲狀腺素可以降低懷孕的併發症，但在 TPO antibody 陰性的婦女尚未發現明確的關聯性。美國甲狀腺協

會(American thyroid association) 2011 年最新的臨床指引建議，甲狀腺低能症和亞臨床性甲狀腺低能症合併 TPO antibody 陽性的孕婦需規則補充甲狀腺素，使血中 TSH 達到 trimester specific reference 的標準。目前雖無足夠證據推薦所有 TPO antibody 陰性亞臨床性甲狀腺低能症的孕婦補充甲狀腺素，但至少應每 4 週追蹤一次甲狀腺功能，直到懷孕 16-20 週，且在懷孕 26-32 週之間必須再追蹤一次，以確保沒有進展成甲狀腺低能症。至於單獨地低甲狀腺素血症(isolated hypothyroxinemia)是不需要補充甲狀腺素的。⁴

適當的甲狀腺素劑量調整時機，通常為第一產程，但若是原本即有服用甲狀腺素的婦女，一旦錯過一次月經週期，或檢驗確定懷孕，即可調整甲狀腺素劑量。一般建議為增加每日劑量的 25-30%。⁴ 目前最新的研究顯示(THERAPY trial)，若能在確知懷孕後以每週增加兩劑，相當於增加 29%甲狀腺素劑量的方式，相較於每週增加三劑，亦即增加 43%劑量的方式補充，預後更佳。⁷ 但事實上，每個人的情況差異很大，有人僅需調整 10-20%，有人需調整 80%劑量，這可能跟甲狀腺低能症的成因和懷孕前的 TSH 濃度有關。若是已經有計畫未來要懷孕的婦女，建議懷孕前可將血中 TSH 濃度降到小於 2.5 IU/L，比較不會遇到懷孕初期甲狀腺素缺乏的問題。⁴

母體甲狀腺功能的變化，通常在產後 6 週左右會逐漸恢復至懷孕前的狀態，而甲狀腺素的劑量在生產後也可調整回產前的劑量。但是橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)的患者，因為常發生產後甲狀腺炎(postpartum thyroiditis)，反而有劑量增加的情況。一個完整的甲狀腺功能追蹤，必須包括幾個特定的測定時間：(1)確知懷孕當下(2)懷孕中每 4-6 週(3)第 26-32 週之間至少一次(4)產後 6 個禮拜。⁴

甲狀腺高能症與妊娠

甲狀腺毒症(thyrotoxicosis)定義為血中甲狀腺素濃度過高造成體內新陳代謝過旺的一臨床症候群。其中葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)為妊娠自體免疫甲狀腺病最常見的成因，佔所有懷孕婦女的 0.1-1%。⁴ 其他較少見非自體免疫的成因包括：毒性多結節性甲狀腺腫(toxic multinodular goiter)、毒性腺瘤(toxic adenoma)、人為甲狀腺毒症(thyrotoxicosis factitia)。

妊娠甲狀腺高能症(gestational hyperthyroidism)，為暫時性地甲狀腺高能症，侷限於懷孕前期人類絨毛膜促性腺激素(hCG)上升的時期，特色為不具有自體免疫抗原抗體，血中游離態甲狀腺素濃度過高，TSH 降低的狀況，約佔所有懷孕的 1-3%。妊娠甲狀腺高能症與懷孕早期嚴重地噁心、嘔吐，脫水，體重降低大於 5%、尿酮(ketonuria)的狀態有關，稱之為妊娠劇吐(hyperemesis gravidarum)。⁴

鑑別診斷葛瑞夫茲氏病和妊娠甲狀腺高能症主要靠仔細的問診和理學檢查。若之前沒有甲狀腺疾病的病史，且沒有甲狀腺腫大、凸眼等葛瑞夫茲氏病的

特徵，則比較像妊娠甲狀腺高能症。若是臨床上無法明顯鑑別，則可以加測甲狀腺促素受器抗體(TSH receptor antibody, TSH-R Ab)協助診斷。^{4,5}若是病人有多結節性甲狀腺腫，也可加測三碘甲狀腺胺酸(T3)濃度，鑑別三碘甲狀腺胺酸甲狀腺毒症(T3 thyrotoxicosis syndrome)。

妊娠甲狀腺高能症的治療取決於症狀嚴重程度，包括為妊娠劇吐的患者控制嘔吐、補充水分、矯正電解值。抗甲狀腺藥物(anti-thyroid drugs, ATDs)通常是不需要的，因為血中甲狀腺素濃度在妊娠 14-18 週即自動恢復。若臨床上難以排除葛瑞夫茲氏病，短暫地使用 ATDs 是合理的選擇。若停掉 ATDs 之後甲狀腺高能症復發，代表病人可能是葛瑞夫茲氏病。

葛瑞夫茲氏病患者，應在準備懷孕之前達到甲狀腺正能(euthyroidism)。有三種治療方式可以選擇，包括碘¹³¹治療、手術、和抗甲狀腺藥物。選擇碘¹³¹治療時有幾點必須注意：(1)若是母親的 TSH-R Ab 濃度很高，手術可能較碘¹³¹治療適合，因為 TSH-R Ab 濃度常會在碘¹³¹治療之後上升，且維持高濃度有數月甚至數年之久，而手術後 TSH-R Ab 濃度回到正常所需的時間較為短暫。(2)要實行碘¹³¹治療之前 48 小時必須確認患者沒有懷孕，以避免胎兒接受到輻射線傷害。(3)碘¹³¹治療後 6 個月內不宜懷孕，不僅是因為需等待 TSH-R Ab 濃度降低，患者本身也需要足夠的時間調整甲狀腺藥物劑量，以達到懷孕的標準，即 TSH 小於 2.5 mIU/L，大於 0.3 mIU/L。⁴

懷孕期間甲狀腺高能症的治療首選為抗甲狀腺藥物。碘¹³¹治療因為有輻射線的關係，懷孕期為禁忌症。手術治療因為容易造成自發性流產和早產，很少在懷孕期實行，除非母親對藥物治療產生非常嚴重的副作用，或者已經使用極高的藥物劑量仍無法控制。若必須實施手術治療，應等待至第二產程胎兒的器官大體發育完成之後，而且手術前仍須服用抗甲狀腺素藥物、碘化物、乙型阻斷劑(β -blocker)等藥物準備。^{4,5,8}

第一線藥物治療為 thionamide 類藥物，它含有一個 thioureylene 結構，目前有三種藥物上市：PTU (propylthiouracil)是屬於 thiouracil 構造，MMI (methimazole)和 carbimazole 是屬於 imidazole 構造。Carbimazole 在體內肝臟可迅速轉變為 methimazole，這二種藥物可視為相同。一般而言，不論孩童或是成人的治療首選，皆以 imidazole 類藥物較為常見，這是由於 PTU 相關副作用較為嚴重的關係，包括肝衰竭 (PTU associated liver failure) 和血管炎 (ANCA positive vasculitis)。但由於 imidazole 類具有致畸胎性，可能造成先天性皮膚發育不全 (aplasia cutis)和“MMI embryopathy”症候群包括後鼻孔/食道閉鎖 (choanal/esophageal atresia)、臉部便型等症狀，PTU 乃第一產程首選。^{4,9}

最近美國食品藥品管理局(FDA)注意到 PTU 相關的肝毒性，已呼籲將 PTU 的使用侷限於第一產程，而美國甲狀腺協會也做了類似的建議，希望醫師在第二產程，考慮將 PTU 轉換成 MMI。MMI 的藥物動力學在懷孕期間不會改變，而 PTU 的血中濃度在第三產程可能較第一、二產程為低，加上 PTU 較為嚴重的副作用，這似乎是一個未來值得考慮的選擇。⁴

藥物起始劑量建議為，每日 MMI 5-15 mg、carbimazole 10-15 mg 或 PTU 50-300 mg，真正的決定因素為症狀的嚴重度和血中甲狀腺素的濃度。⁴之後根據每個月抽血的結果調整，維持母體游離態四碘甲狀腺素(free T4)濃度在正常範圍的上 1/3。若母體的 free T4 濃度在正常範圍的下 2/3，有 36%的胎兒甲狀腺素濃度是不足的；若母體 free T4 濃度在正常範圍的上 1/3，則大於 90%的胎兒甲狀腺素濃度可維持在正常範圍。若過度治療造成母體甲狀腺素濃度偏低，則會有胎兒甲狀腺低能症(fetal hypothyroidism)的危險。⁹

甲狀腺高能症的孕婦和甲狀腺正能者相較，容易有較多的併發症，包括低出生體重(low birth weight)、早產、癲癇症(eclampsia)、流產、胎兒小於妊娠年齡(small for gestational age)、胎兒甲狀腺高能症或低能症。胎兒甲狀腺高能症的症狀包括：胎兒心跳加速(心跳>160 bpm)、甲狀腺腫、心衰竭、胎兒水腫(hydrops)等。研究顯示，妊娠 24-28 週時，若母體 TSH-R Ab 濃度高過正常上限 3 倍，胎兒需密切追蹤甲狀腺高能症的併發症。因此，於下列情況，母親應於 20-24 週加測 TSH-R Ab：(1)之前接受碘 ¹³¹ 治療(2)懷孕時接受手術治療(3)甲狀腺高能症尚未控制(4)之前生過甲狀腺高能症胎兒的孕婦。^{4,9}

有些患者在懷孕初期會發生葛瑞夫茲氏病惡化的問題，一般而言，隨著懷孕進展，TSH-R Ab 的濃度會慢慢降低，至第二、三產程時，疾病也會較容易控制。此時抗甲狀腺藥物亦需隨著減量，20-30%的女性甚至可以在第三產程停用抗甲狀腺藥物。但必須小心在產後(postpartum)會有較高的葛瑞夫茲氏病復發機率或者產生新的產後甲狀腺炎。⁴

產後甲狀腺炎

產後甲狀腺炎狀定義為生產後一年之內發生的甲狀腺功能異常，且發生於懷孕前甲狀腺功能正常的婦女。典型的病程為短暫性地甲狀腺毒症之後，產生短暫地甲狀腺低能症，並於產後一年左右恢復正常。但如此典型的病程只發生於 25%左右的病例，另外 32%只以甲狀腺毒症表現，另外 43%只有甲狀腺低能症，甲狀腺低能症者中有 10-20%會變成永久性甲狀腺低能症。⁴

產後甲狀腺炎產生的成因多和自體免疫相關，它反應的是懷孕中被抑制的免疫功能，於產後反彈並且活化的狀態。產後甲狀腺炎的盛行率在第一型糖尿病患者中為 25%、慢性病毒性肝炎(chronic viral hepatitis)為 25%、紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)為 14%、葛瑞夫茲氏病為 44%。⁴懷孕前即服用甲狀腺素治療橋本氏病的患者，若甲狀腺沒有萎縮，也容易產生產後甲狀腺炎。若是之前懷孕曾經發生過產後甲狀腺炎，則下次懷孕發生的機率為 70%。⁴

產後甲狀腺炎的症狀，通常在甲狀腺低能症較甲狀腺毒症時的明顯。產後甲狀腺毒症的治療，不建議使用 ATDs (PTU 和 MMI)。若是病人有心悸、焦慮、不耐熱等症狀，可以考慮短暫地使用乙型阻斷劑。甲狀腺毒症緩解後，應每 2 個月測定 TSH 濃度直到產後一年，才能確定沒有發展成甲狀腺低能症。若產後甲狀腺低能症患者症狀較為嚴重，包括難以專心、沒有精神、皮膚乾、不耐冷

等等，可以考慮短暫地補充甲狀腺素治療。其他需要治療的狀況包括患者正在哺乳或者準備懷孕。若剛開始症狀輕微，可以 4-8 週後再追蹤 TSH 濃度，但若持續偏高超過 6 個月，亦建議治療。開始服用甲狀腺素後 6-12 月可考慮慢慢減藥。當產後甲狀腺低能症緩解之後，患者仍應每年測定 TSH 濃度，以確保沒有進展成永久的甲狀腺低能症。^{4,5}

結語

總結而言，懷孕對甲狀腺而言是一個很大的壓力，讓原本甲狀腺功能庫存有限或者碘缺乏的婦女產生甲狀腺低能症，或者讓橋本氏甲狀腺炎但懷孕前甲狀腺功能正常的婦女，產生產後甲狀腺炎。因此，平常不需要治療的亞臨床性甲狀腺低能症患者，若 TPO Ab 陽性，在懷孕時亦建議補充甲狀腺素；平常已經有在補充甲狀腺素的患者，懷孕時常需要增加劑量。

由於母體的生理變化，懷孕期間的甲狀腺功能測定應有不同於一般的標準。妊娠甲狀腺高能症亦需和自體免疫甲狀腺疾病相關的甲狀腺高能症小心區分。治療上，必須通盤考慮母體和胎兒的狀況，使得甲狀腺高能症的治療較侷限於藥物的部分，碘¹³¹治療為禁忌，手術則保留給特定難以控制的患者。藥物選擇上，第一產程因為 MMI 有致畸胎性，以 PTU 為首選；第二、三產程由於考慮到 PTU 的副作用，考慮轉換成 MMI。產後甲狀腺炎若症狀嚴重可以考慮治療，若不治療也多半會在產後一年自行緩解，唯少數會進展永久地甲狀腺低能症。

參考資料

1. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7(3):127-30.
2. World Health Organization, Technical consultation of experts in Geneva in January 2005. The prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children under two years: recommendations of a WHO Technical Consultation. *Public Health Nutr*, in press.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 2224-47.
4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011 Oct;21(10):1081-125.
5. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Amino N et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):1-47.
6. 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;91:2587-9.

7. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (The THERAPY) Trial *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7):3234–324
8. Peter L, Claire B, Jesper K, Jacques O. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and fetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Euro J Endocrinol* 2009;160: 1–8.
9. Fereidoun A, Atieh A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Euro J Endocrinol* 2011;164:871–6.
10. Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15:1287-90.