

妊娠期甲狀腺功能低下的處理：孕婦和胎兒兩面兼俱

陳瑜忻¹ 龔信宗¹ 林慶齡¹ 陳冠羽²

國泰綜合醫院¹ 內分泌新陳代謝科² 放射免疫實驗室

摘要

目前已知明顯母體甲狀腺功能低下對胎兒具有嚴重的不利影響。因此，如果可能，應在妊娠前篩檢甲狀腺功能，對甲狀腺功能低下 (hypothyroidism) 或亞臨床型甲狀腺低下 (subclinical hypothyroidism) 的女性應盡早開始治療，降低母體甲狀腺功能低下對其本身以及對胎兒的不良影響。本文包含如何判讀血清甲狀腺刺激素 (TSH)、游離 T4、總 T4 和游離 T4 指數來診斷甲狀腺功能低下或亞臨床型甲狀腺低下，以及相關的治療。

關鍵詞：妊娠 (Pregnancy)
甲狀腺功能低下 (Hypothyroidism)
亞臨床型甲狀腺低下 (Subclinical hypothyroidism)

引言

甲狀腺疾病在育齡時期女性是常見的疾病，妊娠本身可能影響甲狀腺疾病的過程，相反的，甲狀腺疾病也可能在懷孕過程中影響孕婦和發育中的胎兒。2012年，在 *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*¹ 由美國內分泌學會協同亞太甲狀腺學會、歐洲甲狀腺學會、與拉丁美洲甲狀腺學會共同發表，針對處理妊娠期女性的甲狀腺疾病的指引，而這篇文章便是著重在其中甲狀腺低下的部分予以翻譯，提醒臨床醫師對妊娠前後甲狀腺功能低下之正確處置。

在懷孕之女性 0.3-0.5% 會發生甲狀腺功能低下，而 2-3% 會發生亞臨床型甲狀腺低下。5-15% 的女性在育齡過程中會發現有甲狀腺自

體免疫抗體的存在，除了碘缺乏以外²，慢性自體免疫性甲狀腺炎是造成甲狀腺功能低下的主要原因。其他原因還包括接受過放射性碘消融治療、甲狀腺亢進手術或甲狀腺瘤手術、先天性甲狀腺功能低下、和少見的淋巴細胞性垂體炎。

甲狀腺功能低下的女性較易發生不育，且流產、貧血、妊娠高血壓、胎盤早剝和產後出血的發生率也會增加³⁻⁸。懷孕婦女未經治療的甲狀腺功能低下與新生兒不良後果有相關聯，包括早產、低出生體重和新生兒呼吸窘迫。也可能會有更多的胎兒期和分娩期死亡的情形發生，而妊娠高血壓也可能導致總體的新生兒風險增加。在一項研究中發現，在妊娠期亞臨床型甲狀腺低下，出現較多的早產⁹，且新生兒需要住進新生兒重症病房的狀況較多，新生兒呼

吸窘迫綜合徵的發生率也較大³。即使母體甲狀腺刺激素 (TSH) 仍在正常範圍內，高 (甲狀腺刺激素) TSH，相較於較低的甲狀腺刺激素 (TSH)，仍與增加胎兒流失有相關性¹⁰。

甲狀腺激素對於胎兒腦部正常發育是相當的重要¹¹。在中度和重度碘缺乏的地區，有較顯著的童年智商降低，可經由補充懷孕婦女的碘來預防。在碘充足地區，甲狀腺功能低下母親之後代，出現神經心理發育指數，智商和學校學習能力受損的風險也有顯著上升的情形。在美國的一項研究顯示，甲狀腺功能低下未經治療的婦女的孩子智商得分比健康婦女的孩子得分，平均低了 7 分⁵。未經治療的甲狀腺功能低下的母親之孩子，出現智商低於平均值 1 個標準差以下的機率，是一般人的三倍。在妊娠初期游離 T4 偏低，與兒童 10 個月大時的發育指數較低有密切相關，且長期 T4 低下 (至少 24 週或更久) 的母親之孩子在運動和智力發展有 8 至 10 分的落後¹²。在之後的妊娠期，如果游離 T4 自發性地恢復到正常，嬰兒的發育便會出現正常，顯示出需要長期的 T4 低下才會損害胎兒神經發育。Henrichs 的一項最近研究證實，母體游離 T4 落在正常範圍內最低的 10%，確實對幼兒認知發展有不利的影響¹³。

診 斷

甲狀腺功能低下的症狀多為怕冷、疲勞、或皮膚乾燥，亦或完全無自覺。由於許多婦女經常沒有症狀，產科需要特別注意仔細診斷，如果可以，在第一次產前門診就檢測甲狀腺功能，因為只有甲狀腺功能檢查能夠確診。

在妊娠第一期，因為 T4 結合球蛋白受到雌激素的誘導而升高，造成血清總體 T4 急劇上升到非妊娠時 150% 的範圍。血清甲狀腺刺激素 (TSH) 升高表示是原發性甲狀腺功能低下。甲狀腺自體抗體 [甲狀腺過氧化物酶抗體 (TPO-ab) 或甲狀腺球蛋白 (TG) 抗體] 濃度檢測可以確認自體免疫的來源¹⁴。因為絨毛膜促性腺激素 (hCG) 濃度升高而導致甲狀腺激活性的增加，所以在正常狀況下，會出現較低的血清甲狀腺刺激素 (TSH)，特別是接近妊娠第一期結束時。在

妊娠第一期，“正常”範圍減少到 0.1-2.5 mIU/liter¹⁵⁻¹⁶。因此妊娠時，傳統的血清甲狀腺刺激素 (TSH) 參考範圍 (0.4-4.0 mIU/liter)，可能導致有輕微的甲狀腺刺激素 (TSH) 升高的孕婦會被誤診為正常，或正常孕婦血清甲狀腺刺激素 (TSH) 因懷孕所至之降低反而被錯誤疑為甲狀腺功能亢進。

血清 T4 在正常或明顯低於正常值可以作為鑑別亞臨床型甲狀腺低下和明顯甲狀腺功能低下，前提是以在受孕年齡時期所訂定之範圍。由廠商所提供的游離 T4 試劑的參考範圍，是使用未懷孕的正常血清所建立出來的，這樣的參考範圍在懷孕期間是沒有效度的。如果游離 T4 是唯一可用的測試，那針對妊娠專屬的參考範圍應依個別試劑來訂定。總 T4 在妊娠第二期和妊娠第三期時，可經由非妊娠期的總 T4 範圍 (5-12 μg/dl 或 50-150 nmol/liter) 的 1.5 倍來進行調整。此外，在懷孕期間，游離 T4 指數 (“調整 T4”) 也是種可靠的檢測方法^{15, 17-18}。

治 療

假設碘攝取是有足夠的狀況下，甲狀腺素是甲狀腺功能低下的懷孕婦女治療的首選¹⁹。甲狀腺功能低下的孕婦比沒有懷孕的患者需要更大劑量的甲狀腺素。接受產前 T4 治療的婦女通常應在妊娠期 4-6 週之前增加劑量達懷孕前的 30-50% 以上¹⁹⁻²⁰。沒有殘留功能性甲狀腺組織 (例如經放射性碘消融，甲狀腺全切除) 須比有殘留功能性甲狀腺組織 (例如橋本氏甲狀腺炎) 的女性增加更多劑量²⁰。如果血清甲狀腺刺激素 (TSH) 在懷孕期間才首次被檢驗，則甲狀腺素所需的平均劑量，在血清甲狀腺刺激素 (TSH) 為 5-10 mIU/liter 時是 25-50 μg/天、血清甲狀腺刺激素 (TSH) 10-20 mIU/liter 時是 50-75 μg/天，而血清甲狀腺刺激素 (TSH) 超過 20 mIU/liter 時是 75-100 μg/天。

建 議

一、我們建議在懷孕期間應謹慎判讀血清中游離 T4 濃度。如果是使用游離 T4 測定，每一個實驗室須依據每個不同的妊娠期建立特定

的參考範圍。總 T4 在妊娠第二期和妊娠第三期間，可經由非妊娠期總 T4 (5-12µg/dl 或 50-150 nmol/liter) 乘 1.5 倍予以延用。此外，在懷孕期間，游離 T4 指數 (“調整 T4”) 是種可靠的檢測方法^{15,17-18}。

二、已知明顯母體甲狀腺功能低下對胎兒具有嚴重的不利影響³⁻⁷。因此應該避免母體甲狀腺功能低下。

三、亞臨床型甲狀腺低下 [血清甲狀腺刺激素 (TSH) 濃度高於特定孕期的參考範圍之上限但游離 T4 正常] 可能與母體和後代不利的後果有相關聯。在亞臨床型甲狀腺低下和甲狀腺過氧化物酶抗體陽性 (TPO-Ab+) 的女性之回顧性研究與前瞻性研究中發現，T4 治療可以改善產科的結果³⁻⁸，但還沒有證明能改變後代長期的神經發育。然而，鑑於潛在的益處大於潛在的風險，我們建議亞臨床型甲狀腺低下婦女接受 T4 補充療法。

四、如果懷孕前已被確診有甲狀腺功能低下，我們建議懷孕前要事先調整 T4 劑量，使血清甲狀腺刺激素 (TSH) 不超過 2.5 mIU/liter^{10, 14,17,21}。

五、在妊娠期的第 4 到 6 週前，通常需要增加 T4 的劑量，並可能需要增加 30% 或更多^{14,19,20,22}。

六、在懷孕期間如果診斷出甲狀腺功能低下，應使甲狀腺功能盡速恢復正常。應盡快調整 T4 劑量，達到且維持血清甲狀腺刺激素 (TSH) 濃度 (國際標準的測定法)，在妊娠第一期間小於 2.5 mIU/liter (或小於 3 mIU/liter 在妊娠第二期和妊娠第三期) 或依不同妊娠期制訂的甲狀腺刺激素 (TSH) 範圍。甲狀腺功能應在 30-40 天內再次檢測，且後續每 4-6 週重複檢測^{10,18,23,24}。

七、有甲狀腺自體免疫疾病的婦女，雖然在妊娠早期甲狀腺機能是正常，但仍有發生甲狀腺功能低下的風險，所以應每 4-6 週監測血清甲狀腺刺激素 (TSH) 濃度，評估是否有高於妊娠期的正常範圍^{14,19}。

八、大多數甲狀腺功能低下的產婦在分娩後，需要降低 T4 的使用至懷孕前的劑量²⁵。

參考文獻

1. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543-65.
2. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 41-6.
3. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-45.
4. Glinooer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-7.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
6. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-53.
7. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 227-39.
8. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-8.
9. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20: 633-7.
10. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329-32.
11. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784-94.
12. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa 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: 282-8.
13. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-34.
14. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 213-24.
15. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 260.e1-e6.
16. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267-88.
17. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:

- 138-40.
18. 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: 1084-90.
 19. 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: 241-9.
 20. 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: 269-75.
 21. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
 22. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992; 2: 147-52.
 23. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004; 50: 581-4.
 24. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 798-802.
 25. 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: 91-6.

Management of Hypothyroidism During Pregnancy

Yu-Hsin Chen¹, Shinn-Tzong Gong¹, Ching-Ling Lin¹, and Kuan-Yu Chen²

¹*Department of Endocrinology and Metabolism, ²Radioimmunoassay Laboratory, Cathay General Hospital*

It is well established that maternal hypothyroidism has adverse effect on fetal development. Our goal is to decrease the adverse effect both on mother and fetus by screening thyroid function before pregnancy and treating hypothyroidism or subclinical hypothyroidism as early as possible. We discuss hypothyroidism and subclinical hypothyroidism from the diagnosis by using TSH, free T4, total F4, and free T4 index to the timely and dosage of treatment. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 135-138)