

孕期甲狀腺低下的篩檢與處置

許沛揚^{1,2} 吳孟興²

1 高雄生安醫院張旭陽教授不孕症暨試管嬰兒中心

2 台南國立成功大學醫學院附設醫院 婦產部

引言

甲狀腺疾患在育齡女性相當常見，孕期出現甲狀腺異常的狀況也不並少見，除了臨床上明顯的甲狀腺功能低下(Overt Hypothyroidism)必須治療外，對於其他較輕微的甲狀腺功能異常，例如亞臨床甲狀腺功能低下(Subclinical Hypothyroidism, SH)和低甲狀腺素血症(Isolated hypothyroxinemia)的治療仍有些爭議。去年(2017 年)美國甲狀腺醫學會更新了「孕期和產後甲狀腺疾病的診斷及治療指引」[1,2]，值得國人參考。本文即依循該指引以及近期的相關研究討論孕期甲狀腺低下的篩檢與處理。

甲狀腺與懷孕及胎兒發展生理

妊娠期間的一系列生理變化，包括胎兒消耗母體的甲狀腺素、女性荷爾蒙促使甲狀腺結合蛋白的量增加、母體腎絲球過濾率增加導致尿液中碘的清除率上升、以及胎盤本身裂解甲狀腺素的功能，都使得母體須提高體內甲狀腺素的製造。胎盤所分泌的人類絨毛膜性腺激素(Human chorionic gonadotropin, HCG)是一個弱的促甲狀腺素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)接受體的刺激劑，也會進一步刺激甲狀腺產生甲狀腺素。早期懷孕 HCG 的快速上升會造成游離甲狀腺素(Free thyroxine, fT4)的上升，進一步使 TSH 下降。甲狀腺素對於正常懷孕與胎兒發育—尤其腦部和神經的發育—扮演重要的角色，過去的研究指出甲狀腺素參與了包括神經生成、神經細胞移行、突觸生成、以及神經細胞及神經膠原細胞的分化等的神經發育過程[3]。由於胎兒的甲狀腺功能需等到妊娠 18-20 週才趨於成熟[4]，也因此懷孕早期主要仰賴胎盤輸送母體的甲狀腺素供胎兒使用；母體的甲狀腺低下若未經治療，便可能導致孕期的併發症甚至胎兒的不良預後。

甲狀腺功能低下與妊娠：發生率及併發症

明顯的母體甲狀腺功能低下定義為 TSH 上升同時合併 fT4 下降，於懷孕期間的發生率約 0.2-1.0%[5]。孕期的亞臨床甲狀腺功能低下則較常見，定義為 TSH 上升但 fT4 正常，其發生率依不同研究的定義介在 2.1%-15.1%之間[6]。另外一個較少見的情況為母體的低甲狀腺素血症，其定義則是 TSH 正常但 fT4 下降。雖然明顯的甲狀腺功能低下比 SH 有較高的機會造成母胎的不良反應，但由於 SH 的高盛行率，我們對於 SH 的診斷與治療仍須注意。

明顯的母體甲狀腺功能低下與妊娠併發症有關，相關的併發症包括：流產、貧血、子癲前症、妊娠高血壓、胎盤早期剝離、產後大出血、以及與胎兒相關的併發症如早產、新生兒低體重、新生兒呼吸窘迫等[6]。此外，根據過去發表在新英格蘭醫學雜誌的經典病例對照研究[7]，未經治療的甲狀腺功能低下的女性所生下的小孩在 7-9 歲時測其智力商數比甲狀腺功能正常的女性的小孩還要低了 7 分，而且這些小孩在注意力、語言、視覺動作技能及學校的表現評分也較差；另一方面，在孕期間甲狀腺功能低下但有接受治療的母親所生下的小孩，則並未觀察到上述的缺失。

母體若有亞臨床甲狀腺功能低下，同樣有較高的風險出現：流產、早產、胎盤早期剝離、子癲前症、與新生兒死亡[8]。值得注意的是，不同的研究對於亞臨床甲狀腺功能低下的定義迥異，有些研究單純用非孕期的 TSH 標準值當作診斷標準，有些則用固定的 TSH 值做切點，有些研究則用另外計算的孕期標準來做診斷；總體來說大方向認為 SH 與妊娠不良反應有關。與明顯的母體甲狀腺功能低下不同的是，前瞻性世代研究並未發現 SH 與子代的神經行為發展的相關性[9]。相反的，母體的低甲狀腺素血症目前認為可能與子代的腦部發展異常有關，其與早產的相關性則未明。

與 SH 顯著相關的主要危險因子是甲狀腺的自體免疫狀況，其中又以抗甲狀腺過氧化酶抗體(Anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)的檢測最具代表性[1,10]；同時，TPOAb 本身也是孕期甲狀腺功能異常的一個重要指標：TPOAb 陽性的懷孕女性有較高的 TSH、較低的 ft4、以及較高的機會出現甲狀腺功能異常[10]。值得注意的是，TPOAB 陽性本身就與流產和早產有關，這樣的相關性可能源自於 TPOAb 所造成的甲狀腺功能異常、包括使甲狀腺對於 HCG 的反應顯著下降[11]，或是與同時出現的其他自體免疫狀況有關[12]。

相較於甲狀腺功能低下主要與「懷孕不良預後」有關，低甲狀腺素血症則主要與「子代的神經行為發展」預後有關。根據荷蘭的一個針對 3,000 多對母親與子代的出生世代研究[9,13]，母體在早期懷孕有低甲狀腺素血症時，子代有較高(Odds ratio 1.8)的風險在 18 和 30 個月時出現表達語言遲緩的情形[9]；追蹤至子代 6 歲時，其非語言的智力商數也比母體甲狀腺素正常的小孩則低了 4.3 分[13]。類似的發現也出現在其他研究中，在一個西班牙的出生世代研究，追蹤了 1,600 多對母親與子代到出生後約 14 個月的表現發現，母體的 ft4 的濃度愈低，子代的心智評分與心理動作評分也愈低[14]。不僅如此，母體低甲狀腺素血症在過去的研究也認為與子代的其他神經發展異常有關，包括：自閉症、精神分裂症、過動症、反應時間遲緩、學校表現較差、以及較少的腦部灰質及大腦皮質體積[15]。

診斷及檢驗項目之使用

妊娠期間母體甲狀腺會出現前段提及的諸多生理變化，多數的研究也發現懷孕期間 TSH 的標準值比非孕期有所下降，因此要定義妊娠期間的甲狀腺功能應該使用特定的 TSH 標準值[1]。根據 2011 年美國甲狀腺學會的指引建議，第一孕期 TSH 的上限值為 2.5 mU/L、第二及第三孕期上限值則為 3.0 mU/L；然而後續的研究顯示這樣的上限值可能造成過度診斷，而且不同種族與地區的甲狀腺功能標準也有所不同[16]，有鑑於此，2017 年更新的指引建議在診斷孕期甲狀腺功能異常時，TSH 的標準值應依不同族群及檢測方式來訂定。若沒有相關的文獻得以參考，才建議以一般公認的上限值減去 0.5 mU/L 來做為孕期 TSH 的上限[1]。台灣本土並未有相關的上限值研究，若參考中國大陸的相關研究[16-18]，第一孕期的 TSH 的上限值約介於 3.13-4.34 間，fT4 的下限值則在 0.68-0.96 ng/dL 之間(見表一)。

表一 孕期甲狀腺功能檢測參考值

參考文獻	個案數	孕期	TSH (mU/L)		Free T4 (ng/dL)*	
			2.5 th 百分位	97.5 th 百分位	2.5 th 百分位	97.5 th 百分位
Li et al. [16]	640	7-12週	0.10	4.34	0.96	1.62
Zhang et al. [17]	1521	第一孕期	0.06	3.13	0.68	1.18
	1102	第二孕期	0.07	4.13	0.55	1.05
	120	第三孕期	0.15	5.02	0.48	0.93
Xing et al. [18]	398	第一孕期	0.07	3.96	0.71	1.41
	797	第二孕期	0.27	4.53	0.67	1.26
	1345	第三孕期	0.48	5.40	0.61	1.08

*Free T4換算: 1 pmol/L = 0.0777 ng/dL

除了檢測 TSH 以外，另一個應考慮同時檢測的項目是 fT4。由於>99%的 T4 在人體是與 TBG 相結合，也因此 T4 的高低與 TBG 有關；此外，fT4 的變化比 T4 更能反應 TSH 的變化，而過去的研究也顯示在早期懷孕 fT4 與不良胎兒預後有關，而 T4 則無顯著相關性[14]。另外 TPOAb 的檢測也相當重要，根據美國甲狀腺學會 2017 年的建議，TPOAb 的陽性與否有助於決定亞臨床甲狀腺功能低下的患者的治療方針，故應對 TSH 濃度大於 2.5 mU/L 的女性檢測其 TPOAb 狀態[1]。

至於究竟懷孕女性是否應全面性的篩檢甲狀腺的功能，目前仍有爭議，台灣目前的產檢甲狀腺功能檢查也並未納入國民健康署所建議的常規篩檢中。2017 年美國甲狀腺醫學會的指引則建議，對於有下述 11 項甲狀腺功能低下危險因子的女性，應考慮檢測 TSH：

- 一、過去有甲狀腺低下(或亢進)的病史或目前有甲狀腺功能異常的臨床表徵者；
- 二、過去有甲狀腺相關抗體檢測陽性或有甲狀腺腫大者；

- 三、過去有甲狀腺手術或頭頸部接受過放射線治療者；
- 四、年齡大於 30 歲者；
- 五、有第一型糖尿病或其他自體免疫疾患的女性；
- 六、過去有流產、早產或不孕症病史者；
- 七、過去有兩次以上懷孕經驗者；
- 八、家族史有甲狀腺功能異常；
- 九、病理性肥胖(身體質量指標超過 40 kg/m²)的女性；
- 十、有在使用 Amiodarone、Lithium 或近期有使用含碘的顯影劑者；
- 十一、居住在碘缺乏的地區者。

治療的時機及方式

首先，碘的補充對於維持孕期甲狀腺功能正常運作相當重要，國民健康署在前些年也曾發出公文建議產檢的醫療院所要衛教孕期補充碘的重要性，建議的每日攝取劑量在備孕中的育齡婦女是每日 140 微克、孕婦則為每日 200 微克(美國甲狀腺醫學會 2017 年的建議孕婦攝取量為每日 250 微克)、哺乳婦女為每日 250 微克；同時建議平日要多攝取海帶、紫菜、貝類、海魚等碘含量豐富的食物，烹飪時則可選擇含有「碘酸鉀」或「碘化鉀」的加碘鹽來料理。碘的攝取也有上限，慢性、過量的碘攝取反而可能抑制甲狀腺素的製造，尤其胎兒更容易受到影響。懷孕期間補充碘的上限攝取量根據美國國家醫學院(Institute of Medicine, IOM)和世界衛生組織(World health organization, WHO)的建議，分別為每日 1100 微克及 500 微克，而 2017 年美國甲狀腺醫學會也建議每日總體的碘攝取量不要超過 500 微克 [1]。此外，對於已經在補充左旋甲狀腺素(Levothyroxine, LT4)的孕婦，則無須再額外補充碘[1]。

雖然截至目前為止對於明顯的甲狀腺功能低下並沒有使用 LT4 治療的隨機分派試驗，但有鑑於甲狀腺功能低下對於母體及胎兒的影響都相當顯著，對於懷孕期間的明顯的甲狀腺功能低下的普遍共識仍是「盡早治療」。母體經胎盤所提供的甲狀腺素對於胎兒腦部的發育相當重要，也因此 LT4 的補充就成為甲狀腺功能低下治療的選擇，而且須盡早給予。

與 SH 治療成效相關的資料較少，2017 年發表的觀察性研究針對 SH 的患者(該研究定義為 TSH 2.5-10 mU/L 且 fT4>0.8 ng/dL 或 T4>7.5 mcg/dL 者)經 Levothyroxine 治療後(治療劑量中位數為 50 mcg/d (25-62.5 mcg))比起未經治療者有較低的流產率，但有較高比率的早產、妊娠糖尿病、及子癲前症[19]。在次族群分析則發現對於 LT4 減少流產最顯著的族群是在妊娠早期 TSH>4.0 mU/L 的女性。這個研究比較可惜的是沒有 TPOAB 相關的資料，但還是提出了一個觀點，也就是對於 TSH 濃度在 2.5-4.0 的女性，LT4 的治療效果如何還有待進一步的研究與討論。2017

年美國甲狀腺學會的指引則建議(表二)，針對亞臨床甲狀腺功能低下的女性，若「TSH 高於孕期標準值且 TPOAb 陽性」或「TSH 濃度超過 10 mU/L」的女性，「應該」使用 LT4 治療。對於「TSH>2.5 mU/L 但低於孕期標準值，且 TPOAb 陽性」或「TSH 高於孕期標準值但<10 mU/L，TPOAb 陰性」的女性，則可以視臨床狀況「考慮」使用 LT4 治療。相反的，若 TSH 正常或<4 mU/L 且 TPOAb 陰性的女性，則不建議使用 LT4 治療。

表二 孕期亞臨床甲狀腺功能低下治療建議*

TSH (mU/L)	TPOAb	治療建議
>10	+	應使用左旋甲狀腺素
	-	
孕期標準值<TSH<10	+	考慮使用左旋甲狀腺素
孕期標準值<TSH<10	-	
2.5<TSH<孕期標準值	+	
TSH<孕期標準值	-	不建議使用左旋甲狀腺素

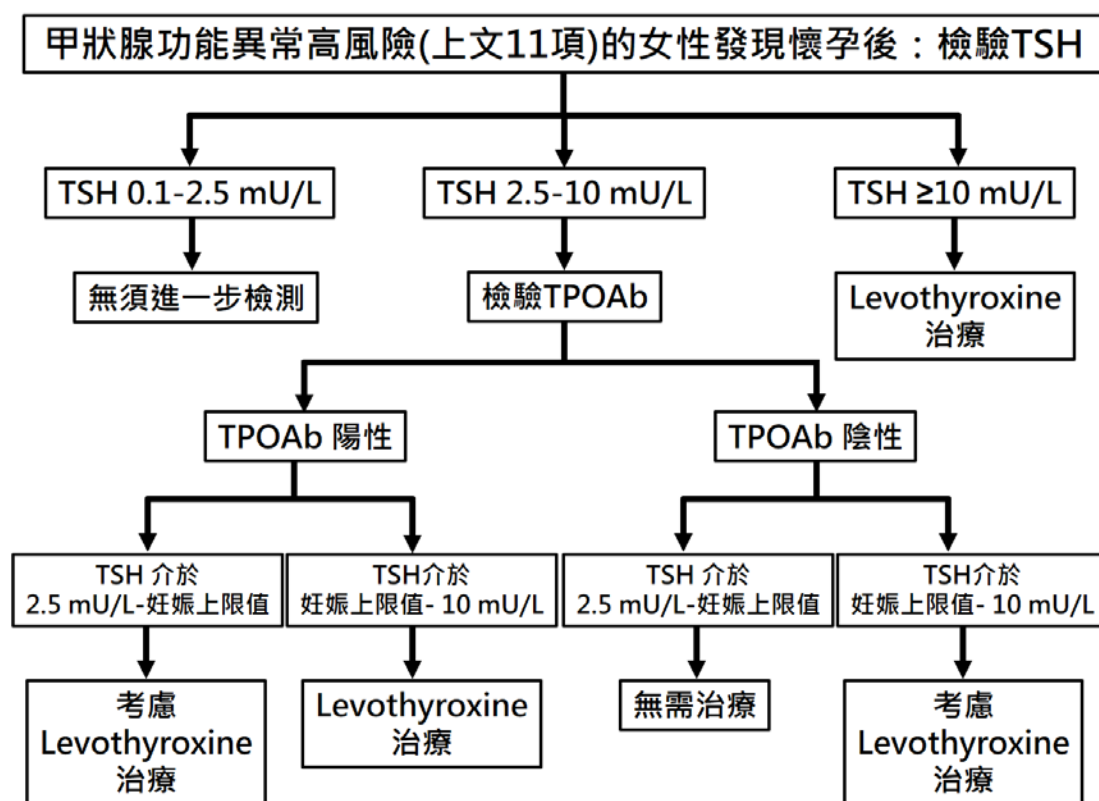
* 整理自美國甲狀腺醫學會之診斷及治療指引[1]

至於對母體低甲狀腺素血症，雖然如前文所述認為可能與子代不良預後有關，但使用 LT4 治療是否能扭轉這樣的預後，目前則沒有足夠的證據佐證有效。根據 2017 年發表在新英格蘭醫學期刊的一個多中心隨機分派臨床試驗[20]收錄了 500 多位低甲狀腺素血症的女性，從妊娠 18 週起接受 LT4 或安慰劑治療，結果顯示經治療的女性子代比起安慰劑組在 3-5 歲時智力商數高了 3 分，但這個結果可能因為一開始實驗設計時所收錄的患者數不足，並未達到統計學上的顯著差異。有鑑於此，目前(2017 年)美國甲狀腺醫學會的建議是：對於母體低甲狀腺素血症不需「常規」接受 LT4 的治療，而這也留給臨床醫師一些判斷及轉圜的空間。

特別要注意的是，2016 年發表在 Lancet 系列期刊的研究發現，不單是 fT4 太低會影響胎兒腦部發育，較高的 fT4 也與較差的胎兒神經發育有關[21]！該研究顯示，母體的 fT4 較高者(89 到 98 百分位)，子代有較低(差 1.4-3.7 分)的智力商數、較低的灰質體積以及較低的大腦皮質體積。此一結果也暗示在孕期使用 LT4 治療，仍舊要小心過量的問題！指引中的建議則是追蹤 TSH，使其低於妊娠標準值的一半，或是維持在 2.5 mU/L 以下即可。

總結

甲狀腺功能的異常目前已累積相當的臨床證據顯示與母體或子代的不良預後有關，雖然目前仍未建議對所有的妊娠女性進行甲狀腺功能的篩查，但由於與甲狀腺功能異常的相關危險因子眾多，且亞臨床性甲狀腺功能低下的盛行率不低，每位婦產科醫師對於確認懷孕的女性在產檢過程中都應將甲狀腺的檢查列為一個選項。經過適當的生化學診斷後，應篩選適當的妊娠女性接受左旋甲狀腺素的治療，唯治療期間需監測 TSH 的濃度，避免甲狀腺素過量所可能帶來的負面影響。最後將 2017 年美國甲狀腺醫學會的指引中所建議的篩檢流程摘錄於下方供各位先進參考，也強烈建議諸位先進可將指引中的 97 項建議瀏覽過，繼續造福台灣的妊娠女性！



參考文獻：

- [1] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.
- [2] Correction to: *Thyroid* 2017;27:315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457. *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212.
- [3] Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, et al. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):152-62.

- [4] de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):225-48.
- [5] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55.
- [6] Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, et al. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):228-37.
- [7] 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 Aug 19;341(8):549-55.
- [8] Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Mar;82(3):313-26.
- [9] 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 Sep;95(9):4227-34.
- [10] Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):646-52.
- [11] Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;102(1):69-77.
- [12] Biró E, Szekanecz Z, Cziráj L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar;25(2):240-5.
- [13] Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2383-90.
- [14] Julvez J, Alvarez-Pedreros M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology.* 2013 Jan;24(1):150-7.
- [15] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct;13(10):610-622.
- [16] Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):73-9.
- [17] Zhang J, Li W, Chen QB, et al. Establishment of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine reference interval in pregnant Chinese

women using the Beckman Coulter UniCel™ Dxl 600. Clin Chem Lab Med. 2015 Aug;53(9):1409-14.

[18] Xing J, Yuan E, Li J, et al. Trimester- and Assay-Specific Thyroid Reference Intervals for Pregnant Women in China. Int J Endocrinol. 2016;2016:3754213.

[19] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 2017 Jan 25;356:i6865.

[20] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):815-825.

[21] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jan;4(1):35-43.