

妊娠期甲狀腺功能亢進的處理： 孕婦和胎兒兩面兼俱

陳瑜忻 龔信宗 林慶齡 黃莉棋

國泰綜合醫院 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

目前已知孕婦甲狀腺功能亢進對胎兒具有嚴重的不利影響。因此，如果可能，對甲狀腺功能亢進 (hyperthyroidism) 的孕婦應盡早治療，降低母體甲狀腺功能亢進對其本身以及對胎兒的不良影響。對於治療藥物的選擇、開刀的適應症與時機，及 ^{131}I 的輻射危害之了解是不可或缺的。本文包含孕婦甲狀腺功能亢進，其檢驗判讀與診斷，對胎兒所造成的危害，以及相關的治療。

關鍵詞：妊娠 (Pregnancy)
甲狀腺功能亢進 (Hyperthyroidism)
格雷夫斯病 (Graves' disease)
甲狀腺刺激素受體抗體 (TSH-receptor antibody)

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，而本篇文章便是著重在其中甲狀腺功能亢進的部分予以翻譯，提醒臨床醫師對妊娠後甲狀腺功能亢進之正確處置。

前言

甲狀腺疾病在育齡時期女性是常見的疾病，妊娠期甲狀腺功能亢進有下列幾種：1. 格雷夫斯病；2. 妊娠甲狀腺毒症 (gestational hyperthyroidism)，在懷孕前期短暫的出現甲狀腺亢進，與前者的區分是在是否出現甲狀腺自體免疫抗體；3. 毒性結節性甲狀腺腫 (toxic nodular goiter)。由格雷夫斯病或甲狀腺結節引起的甲狀腺功能亢進，應該開始使用抗甲狀腺藥物。

流行病學

妊娠期甲狀腺功能亢進的盛行率為 0.1% 至 0.4%，其中格雷夫斯病佔了 85%²⁻⁴。妊娠甲狀

腺毒症 (gestational hyperthyroidism) 則占了 1% 到 3%。

表 徵

甲狀腺功能亢進的非特異性症狀可能與正常懷孕相仿，可經由是否出現甲狀腺腫，特別是又伴隨出現 bruit 或 thrill 時，來證實格雷夫斯病的診斷。妊娠甲狀腺毒症則會出現劇烈的孕吐伴隨著大於 5% 的體重減輕、脫水、與酮尿。

診 斷

懷疑患有甲狀腺功能亢進的患者，需要檢驗血清 TSH，T4 或游離 T4，T3 濃度和甲狀腺刺激素受體抗體 (TSH receptor stimulating antibody, TRAb)。然而，甲狀腺功能檢驗的解讀必須與 hCG 相結合，因為懷孕期間高濃度的 hCG 會導致 T4 結合球蛋白的濃度增加，造成血清 TSH 降低⁵⁻⁷。所以正常孕婦在妊娠第一期的中到晚期時，TSH 通常是被抑制的。

妊娠期甲狀腺機能亢進症對於胎兒影響

格雷夫斯病的疾病活性可能會在妊娠期中有所波動，在妊娠第一期加重但在妊娠晚期獲得改善。格雷夫斯病的甲狀腺功能亢進可能會因為妊娠第一期的高濃度人類絨毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 而惡化。

甲狀腺功能檢驗的解讀必須包含因妊娠期而造成的正常變化包括血清甲狀腺刺激素 (TSH) 降低與 T4 和 T3 的升高。

因為母體 TRAb 穿過胎盤所造成的胎兒甲狀腺功能亢進是很罕見的 (佔懷孕中的 0.01%)，不過在過去有格雷夫斯病史或當前患有格雷夫斯病的女性中，則需要考慮到此種情形，且母體可能需要抗甲狀腺藥物治療。

母親甲狀腺功能亢進同時與妊娠風險和胎兒風險有關，其風險也與疾病本身和 / 或疾病的治療相關聯。母親甲狀腺功能亢進的不當治療，與早產、子宮內生長受限、低出生體重、先兆子癇、充血性心臟衰竭和胎兒死亡風險的增加有關⁸。此外，母體硫代酰胺 (thioamides)

的過度治療可能會導致醫源性的胎兒甲狀腺功能減退⁹，但母親甲狀腺功能亢進的治療不足可能導致胎兒中樞性先天性甲狀腺功能減退^{10,11}。

胎兒甲狀腺功能亢進與子宮內生長限制、胎兒心動過速、胎兒甲狀腺腫大、骨齡超前 (advanced bone age)、胎兒水腫、早產和胎兒死亡有關¹²⁻¹⁷，並可經由這些症狀或異常來診斷胎兒甲狀腺功能亢進。能夠導致胎兒甲狀腺功能亢進，其母體的 TRAb 通常超過正常上限的三倍以上。

處 置

丙基硫尿嘧啶 (Propylthiouracil, PTU) 和甲巯咪唑 (methimazole, MMI) 或其衍生物卡比馬唑 (carbimazole) 是治療的主要藥物。最近，美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的不良事件報告系統專注於肝毒性和 PTU 之間的關係¹⁸。而此一發現建議 PTU 限於在妊娠第一期使用，之後轉換到 MMI 治療。在妊娠第一期使用 MMI 可能與胚胎疾病相關聯。

臨床建議與證據等級

一、如果在妊娠期間檢驗到低於正常的血清 TSH 濃度時，甲狀腺功能亢進需要與懷孕的正常生理及妊娠甲狀腺毒症兩者相區別，因為明顯的甲狀腺功能亢進會對母親和胎兒造成不良反應。格雷夫斯病與妊娠甲狀腺毒症的區分在於是否具有自體免疫的臨床證據、典型的甲狀腺腫和 TRAb 的存在；而甲狀腺過氧化物酶抗體 (TPO-Ab) 可在任一情況下出現 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。

二、由格雷夫斯病或甲狀腺結節引起的甲狀腺功能亢進，應該開始使用抗甲狀腺藥物 (antithyroid drug, ATD) 治療 (如果可能的話在新診斷的患者，於懷孕前即開始治療) 或調整劑量 (有病史的患者)，以維持孕婦甲狀腺激素，目標為游離 T4 在或剛好超過非孕期參考範圍的上限 (臨床建議強度：強烈，證據等級：中)，或維持總 T4 為正常參考範圍上限的 1.5 倍，或游離 T4 指數在正常參考範圍的上限 (臨床建議強

度：不足，證據等級：低)。

三、在治療妊娠第一期的甲狀腺功能亢進，推薦 PTU 作為第一線藥物使用，因為 MMI 可能與妊娠第一期，器官形成過程中所發生的特定先天性異常有關。另外，MMI 也可以用在無法獲取 PTU 時，或患者不能忍受或對 PTU 有不良反應時。MMI 10 mg 大約等於 PTU 的 100-150 mg。美國食品和藥物管理局 (FDA) 最近的分析報告表示，PTU 可能與極少的嚴重肝臟毒性相關聯。因此，建議臨床醫生在妊娠第一期結束後將患者的治療由 PTU 改為 MMI。研究顯示在治療孕婦時，MMI 和 PTU 同樣有效。醫生在選擇 ATD 治療時應該根據其臨床判斷，其中包括將患者從一種藥物切換到另一種藥物的潛在問題。如果從 PTU 切換到 MMI，應在 2 週後評估甲狀腺功能，之後每 2 至 4 週持續評估 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。雖然肝臟毒性可能突然爆發，所以對使用 PTU 的孕婦每 3-4 週監測肝功能是合理的，並鼓勵患者在出現任何新的症狀時要及時報告 (臨床建議強度：低等，證據等級：低)。

四、在懷孕期間，下列情況可進行大部分 (subtotal) 甲狀腺切除術作為孕婦格雷夫斯病的治療：1. 患者對 ATD 治療有嚴重的不良反應；2. 需要持續使用高劑量的 ATD (超過 30 mg / 天的 MMI 或 450 mg / 天的 PTU)；或 3. 患者對 ATD 治療不順從且有難以控制的甲狀腺功能亢進。妊娠第二期是接受手術的適當時機 (臨床建議強度：低等，證據等級：中)。

五、沒有證據顯示治療亞臨床型 (subclinical) 甲狀腺功能亢進可改善妊娠結果，並且治療可能對胎兒有潛在的不良後果 (臨床建議強度：低等，證據等級：中)。

六、因為甲狀腺受體抗體 (能對甲狀腺受體進行刺激，結合或抑制之抗體) 能自由地穿過胎盤且刺激胎兒的甲狀腺，所以應在下列這些母親懷孕 22 週前檢驗上述抗體：1. 目前罹患格雷夫斯病；或 2. 懷孕前有格雷夫斯病的病史並且使用 ^{131}I 治療或接受甲狀腺切除術；或 3. 先前生的新生兒有格雷夫斯病；或 4. 以前有過 TR Ab 升高的狀況。未具有 TR Ab 且不需要 ATD

的女性，出現胎兒或新生兒甲狀腺功能障礙的風險非常低 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。

七、對已懷孕或可能懷孕的婦女不應給予 ^{131}I 治療。如果已接受治療，應立即告知患者 ^{131}I 治療對胎兒造成的輻射危害，其中包括若在妊娠 12 週後有接受治療，會對甲狀腺造成破壞。對 ^{131}I 暴露後是否推薦要終止妊娠並未有相關的資料 (臨床建議強度：強烈，證據等級：高)。

八、TRAb 或促甲狀腺球蛋白升高至少 2 到 3 倍的女性與接受 ATD 治療的女性，在 18 至 22 週接受胎兒解剖超音波時，應同時進行孕婦游離 T4 和胎兒甲狀腺功能的檢驗，且每 4-6 週或臨床需要時重複檢驗。胎兒甲狀腺功能障礙的證據可包括甲狀腺腫大、生長受限、水腫、出現甲狀腺腫、骨齡超前、心動過速或心臟衰竭。如果診斷出有胎兒甲狀腺功能亢進且危及妊娠，應使用 MMI 或 PTU 進行治療，並經常監測臨床症狀、血液檢驗和超音波 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。

九、只有在無法根據臨床和超音波數據確定胎兒甲狀腺疾病的診斷時，且對治療會有所影響時，才應考慮進行臍帶血採樣 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。

十、所有出生於格雷夫斯病的母親的新生兒 (TRAb 陰性且不需要 ATD 的除外)，應由醫療照顧提供者評估是否有甲狀腺功能障礙，並在必要時進行治療 (臨床建議強度：中等，證據等級：中)。

結 論

孕婦甲狀腺功能亢進會對胎兒造成危害，了解如何判讀檢驗與診斷，以及相關的建議，給予適當的治療，能夠讓危害減到最低。

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. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in

- pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-9.
3. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-64.
 4. Niswander KR, Gordon M, Berendes HW. The women and their pregnancies. In: Niswander KR, Gordon M, eds. *The collaborative perinatal study of the National Institute of Neurologic Disease and Stroke*. Philadelphia: WB Saunders: 1972; 246-9.
 5. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-87.
 6. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free α - and β - subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 881-8.
 7. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653-7.
 8. 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: 946-9.
 9. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324: 543-6.
 10. 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: 5851-7.
 11. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Grun̄ eiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 547-53.
 12. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093-8.
 13. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 159-65.
 14. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 509-12.
 15. Polak M, Leger J, Luton D, et al. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58: 338-42.
 16. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 412-20.
 17. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, Grant SS. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 513-7.
 18. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1881-2.

The Management of Hyperthyroidism During Pregnancy: From Maternal and Fetal Aspects

Yu-Hsin Chen, Shinn-Tzong Gong, Ching-Ling Lin, and Li-Chi Huang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Cathay General Hospital

It is well established that maternal hyperthyroidism has adverse effect on fetal development. Therefore it is important to treat maternal hyperthyroidism as early as possible in order to lower the risk of both mother and fetus. It is also necessary to understand the importance of the choice of antithyroid drug, timing and indication of operation, and the radiation danger of ^{131}I . The aim of this article is to discuss the diagnosis and treatment of hyperthyroidism of the pregnant women and its adverse effect to the fetus. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 305-308)