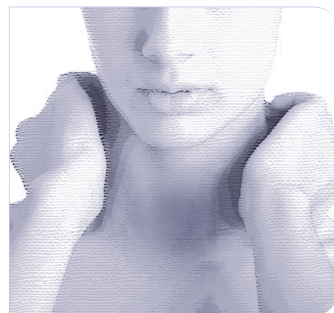




## 亞臨床型甲狀腺疾病

黃蕙涵<sup>1</sup> 林幸慧<sup>2</sup> 楊逸菊<sup>3</sup>



### 前言

隨著國人健康檢查的普及，輕微的甲狀腺功能異常越來越常被發現，亞臨床型甲狀腺疾病，包括亞臨床型甲狀腺功能亢進與低下，不一定具有臨床表徵，且有些治療尚未有定論，臨床上應如何給予治療處置與建議，是第一線家庭醫師應了解的課題。

### 定義與診斷

一般來說，血中甲狀腺促素(thyroid stimulating hormone, TSH)正常範圍落在0.45~4.5 mIU/L。亞臨床型甲狀腺功能亢進定義為，TSH下降合併甲狀腺素(free T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>)位於正常範圍內；亞臨床型甲狀腺功能低下為TSH上升合併free T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>正常。然而女性懷孕期間，因人類絨毛膜性腺激素(human chorionic gonadotropin)之影響，使得生理甲狀腺素需求上升，

所以懷孕婦女之TSH之正常範圍與一般成人不同，TSH正常參考值如下：第一孕期0.1~2.5 mIU/L；第二孕期0.2~3.0 mIU/L；第三孕期0.3~3.5 mIU/L。

老年人也是一個特別族群，除了老年人普遍TSH濃度較高外，相對於患病的年輕人，其症狀較少且治療療效較差，故現在普遍認為，老年人的TSH正常範圍上限應較年輕人高。然而目前使用TSH之正常範圍並無依據年齡而作調整，故臨床醫師在評估亞臨床型甲狀腺功能低下時應將此列入考量。

### 亞臨床型甲狀腺功能低下 (subclinical hypothyroidism)

#### 流行病學

盛行率約5-10%，於老年人、女性、缺碘國家等族群有較高的盛行率<sup>[1]</sup>。懷孕婦女的盛行率約2-2.5%<sup>[2]</sup>。

依TSH上升的程度可將亞臨床型甲狀腺功能低下分為輕度與重度，輕度為TSH 4~10 mIU/L；重度為TSH >10 mIU/L。約75%亞臨床型甲狀腺功能低下屬輕度。

整體而言，每年約有2-6%的比例會進展成甲狀腺功能低下症(overt

1 國泰綜合醫院家庭醫學科住院醫師

2 國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

3 國泰綜合醫院家庭醫學科暨社區醫學科主任

關鍵詞：subclinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, thyroid stimulating hormone

通訊作者：林幸慧



hypothyroidism)<sup>[3,4]</sup>。女性、較高的TSH、較低的free T4(儘管位於正常值範圍內)或具甲狀腺過氧化酶抗體(antibodies to thyroid peroxidase, anti-TPO)等族群，有較高的風險進展成甲狀腺功能低下症。其中，具anti-TPO的患者在9年內進展成甲狀腺功能低下的比率為無anti-TPO的患者之兩倍<sup>[3,4]</sup>。

無治療情形下，約52%的亞臨床型甲狀腺功能低下患者，TSH與free T4於六年內恢復至正常範圍；TSH越高者，恢復至正常的比率越低，TSH 4.5~6.9 mIU/l者，兩年內有46%恢復至正常<sup>[5]</sup>；而TSH 7~9.9 mIU/l者，兩年內只有10%恢復正常<sup>[6]</sup>。

### 臨床表現與相關疾病

大部分的患者皆無症狀，若有症狀，則與甲狀腺功能低下的症狀類似，且TSH越高越可能有症狀。亞臨床型甲狀腺功能低下患者與憂鬱症狀、生活品質降低、認知功能下降、記憶力下降、疲倦、肌肉無力、怕冷、便秘有關連性。

亞臨床型甲狀腺功能低下在心血管疾病的長期影響一直備受討論。過去研究發現，不論是輕度或重度亞臨床型甲狀腺功能低下，皆與血中總膽固醇與低密度膽固醇值有關。一篇囊括11篇前瞻性研究的meta-analysis，指出TSH越高的病患，冠狀動脈心臟病風險有越高的趨勢，但僅有TSH >10 mIU/L的族群於統計學上達顯著差異<sup>[7]</sup>。部分研究指出，亞臨床型甲狀腺功能低下與鬱血性心衰竭、

中風的風險上升有關聯。

亞臨床型甲狀腺功能低下亦與肥胖、第一型糖尿病、胰島素阻抗有關，因此歐洲甲狀腺協會指引(The European Thyroid Association, ETA)建議第一型糖尿病患者應每年監測一次TSH；當第二型糖尿病患者有無法解釋的血糖變差，亦應檢測TSH, free T4是否異常<sup>[1]</sup>。

具自體免疫甲狀腺疾病的亞臨床型甲狀腺功能低下的女性，其不孕症、自然流產、早產、妊娠糖尿病、妊娠高血壓、子癲前症等機率較高。

### 病因

最常見的病因是甲狀腺自體免疫性疾病中的橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)。約有80%的亞臨床型甲狀腺功能低下具有anti-TPO<sup>[8]</sup>。

其他可能原因包括：

1. 甲狀腺手術後、放射碘治療後
2. 亞急性甲狀腺炎、產後甲狀腺炎、非甲狀腺疾病症候群(nonthyroidal illness, sick euthyroid syndrome)的恢復期，造成暫時性的TSH上升
3. 藥物(例如：amiodarone, lithium, recombinant human TSH injections)

### 治療與處置

成因會影響處置方針，故應先評估病患之可能成因。

#### 一、一般成人

目前證據顯示，針對輕度患者進行治



療並無益處；然而對於重度患者，治療可能改善其症狀，尤其是疲倦。儘管亞臨床型甲狀腺功能低下與心血管疾病有關，治療亞臨床型甲狀腺功能低下對於心血管疾病所帶來的好處尚待完整研究，目前較肯定的證據為，治療可降低血中總膽固醇與低密度膽固醇<sup>[9]</sup>。另一篇觀察性研究發現，在<70歲的族群中，治療可減低缺血性心臟病的風險，但對於年紀>70歲者則無此效果<sup>[10]</sup>。

目前普遍建議年紀<70歲且TSH>10mIU/L者應行治療；而對於年紀>70歲或TSH<10mIU/L者，應依照下列因素決定治療與否：TSH高低、是否存有甲狀腺功能低下症狀、anti-TPO、甲狀腺腫、心血管疾病以及其危險因子。另外歐洲甲狀腺協會指引特別建議甲狀腺切除術後或甲狀腺腫的亞臨床型甲狀腺功能低下患者，應持續治療到TSH達正常<sup>[11]</sup>。

對於沒有進行治療的患者，應每6至12個月追蹤一次甲狀腺功能，並於每次追蹤時，重新評估病人是否應進行治療，治療流程建議如圖一。值得注意的是，目前美國與歐洲指引針對TSH<10 mIU/L者，並無明確指出TSH值高低的處置差別，因此圖一流程表內對於TSH值高低的處置差別，非來自於實證醫學的考量。

亞臨床型甲狀腺功能低下的治療以一天一次口服左旋甲狀腺素 (levothyroxine) 為主，一般治療目標為TSH回復正常值，但歐洲甲狀腺協會指引將治療目標設定細分為：年紀≤70或75歲者的治

療目標為TSH達正常值範圍內的下1/2 (0.4~2.5 mIU/L)；年紀>70或75歲者的治療目標為TSH達1~5 mIU/L<sup>[11]</sup>。

起始劑量為每天25~75 μg左旋甲狀腺素，需考量病患體重、性別、治療前TSH值高低與是否具有心血管疾病。治療前TSH越高，起始劑量應較高；若具有心血管疾病，則起始劑量應較低。

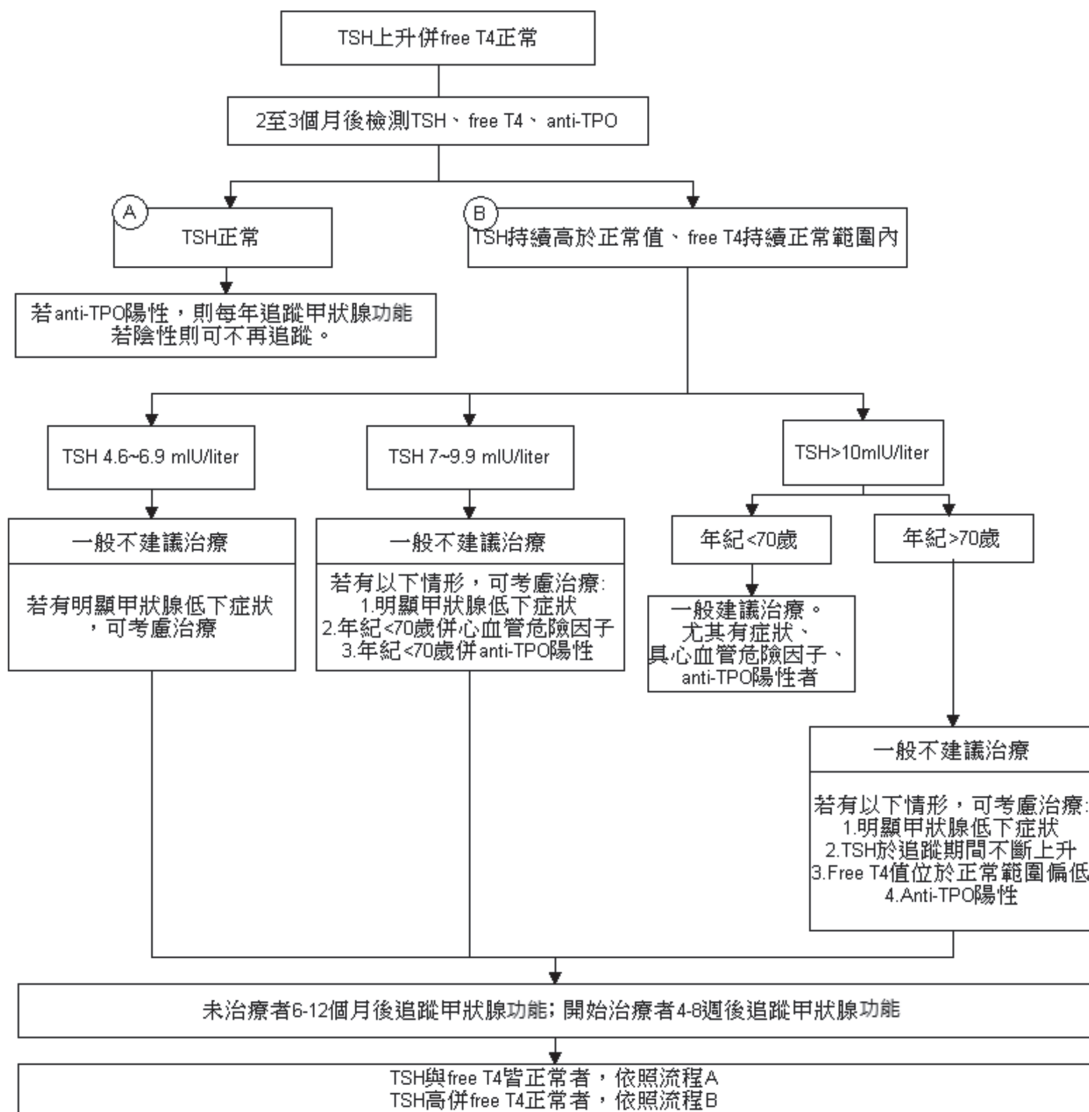
開始治療或每次更改劑量後，皆應於4至8週後重新檢測TSH值，並依據TSH數值調整劑量，每2~3週調整劑量25 μg/day<sup>[11]</sup>。若因具明顯甲狀腺功能低下症狀而進行治療者，應於3~6個月內評估症狀變化，若無明顯改善，應停止治療。治療期間亦應考量並監測與甲狀腺素補充有關的風險(例如心房顫動、骨質疏鬆、骨折)，尤其是老年人更需要特別注意。

### 二、懷孕婦女與計畫懷孕之育齡婦女

儘管治療是否能減少懷孕相關併發症仍未可知，目前治療指引仍建議於此族群給予治療。治療以左旋甲狀腺素為主。計畫懷孕婦女TSH目標為<2.5 mIU/L；懷孕者TSH目標為回復於其妊娠週數之正常值。追蹤TSH的時間間隔為：第一孕期每4~6週；第二孕期與第三孕期各追蹤一次。生產後一般會持續藥物治療，並於產後6個月與12個月檢測甲狀腺功能，並重新評估是否仍有治療需求。除非患者TSH最高時不超過5 mIU/L且anti-TPO陰性，生產後可考慮直接停止藥物治療，並於產後6週檢測TSH<sup>[12]</sup>。



圖1 亞臨床甲狀腺功能低下處置流程



資料來源：參考文獻11

## 亞臨床型甲狀腺功能亢進 (subclinical hyperthyroidism)

### 流行病學

一般西方國家盛行率為1~2%，台灣約2.6%。在老年人、女性、缺碘國家等

族群有較高的盛行率<sup>[13]</sup>。

TSH下降的程度可將亞臨床型甲狀腺功能亢進分為輕度與重度，輕度者TSH 0.1~0.4 mIU/L；重度者TSH <0.1 mIU/L。約七成的亞臨床型甲狀腺功能亢進屬輕度。輕度者盛行率為1.8%；重度者盛行





率為0.7%<sup>[14]</sup>。

無治療情形下，約51.2%的患者於五年內TSH與free T4恢復至正常範圍<sup>[15]</sup>。TSH越低者，恢復至正常的比率越低。進展至甲狀腺功能亢進症之比率與成因、TSH高低有關，重度者有每年5~8%進展成甲狀腺功能亢進<sup>[16,17]</sup>。

### 臨床表現與相關疾病

大部分患者無明顯症狀，但可出現甲狀腺功能亢進的症狀，且TSH越低越可能出現症狀。

亞臨床型甲狀腺功能亢進可造成左心室質量增加、左心室功能下降、胰島素抵抗增加等心血管疾病危險因素。另外心跳增加、心房與心室的早期收縮增加，也造成心律不整機率上升<sup>[18]</sup>。

目前已確定亞臨床型甲狀腺功能亢進與下列風險增加有強烈關聯：心房顫動、心臟衰竭、心血管死亡率、總死亡率、停經女性骨質疏鬆程度與非脊椎骨折機率，且TSH越低者風險越高、年紀越大風險也越高。亦有報導指出可能與認知功能障礙有關。懷孕婦女則目前未發現有懷孕併發症相關性。

### 病因

最常見原因是甲狀腺功能低下者服用過多甲狀腺素，而內源性的原因最多為毒性多發性結節腫，其他原因還包括：Graves' disease、甲狀腺毒性腺瘤、甲狀腺炎。Graves' disease在年輕族群中較常

見；老年族群則以毒性多發性結節腫、甲狀腺毒性腺瘤較常見。

### 治療與處置

應先區分內源性與外源性。以下討論之治療處置僅針對內源性亞臨床型甲狀腺功能亢進。

當發現TSH下降合併free T4正常時，應再追蹤一次TSH、free T4。具心臟疾病、心房顫動之病患建議於2~6週內檢測，其他病患建議2~3個月後檢測。其他可幫助釐清病因的檢查包括甲狀腺超音波、甲狀腺核子醫學檢查、TSH receptor 抗體檢測<sup>[19, 20]</sup>。

儘管亞臨床型甲狀腺功能亢進與上述風險相關，治療是否能帶來好處仍缺乏強而有力的證據，但基於強烈的風險相關，目前美國與歐洲甲狀腺協會皆有類似的建議：應依據病患年齡、TSH值、甲狀腺功能亢進症狀、共病(心臟疾病、骨質疏鬆)、停經與否，決定是否應進行治療(表1)。

對於沒有進行治療的病人，應每6至12個月追蹤一次TSH、free T4、T3，並於每次追蹤時，重新評估病人是否應進行治療<sup>[19,20]</sup>。

治療方式有抗甲狀腺藥物、放射性碘、甲狀腺切除手術。應根據病因選擇治療方式，Graves' disease可考慮抗甲狀腺藥物或放射性碘，若有甲狀腺眼症則考慮手術；甲狀腺毒性腺瘤、毒性多發性結節腫則可考慮放射性碘或手術；不論病因，



表一 亞臨床型甲狀腺功能亢進治療建議 (美國甲狀腺協會)

	TSH <0.1 mIU/L	TSH 0.1~0.4 mIU/L
≥65歲	應治療	考慮治療
<65歲 且 無症狀	考慮治療	觀察追蹤即可
<65歲 具 下列情形 心臟疾病 骨質疏鬆 甲狀腺功能亢進症狀 停經女性(無使用荷爾蒙或骨質疏鬆治療)	應治療	考慮治療

註: TSH正常範圍落在0.45~4.5mIU/L

資料來源: 參考文獻19

而有甲狀腺腫大造成壓迫性症狀時，手術為優先考量。治療目標為TSH回到正常範圍。對於有心房顫動的患者或具症狀患者，可考慮使用 $\beta$  blocker。抗甲狀腺藥物可使用低劑量的Methimazole(5~10mg/day)<sup>[19,20]</sup>。

## 結語

亞臨床型甲狀腺疾病是家醫科醫師常會被諮詢、尋求處置意見的疾病，且與心血管風險、懷孕併發症、骨質疏鬆等有關連。第一線臨床醫師應對其評估、處置、預後與衛教有所了解，給予病患適當諮詢及建議。

## 參考資料

1. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215–8.
2. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro A, Vaidya B: 2014

European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J 2014;3:76–94.

3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 55-68.
4. Huber G, Staub JJ, Meier C et al: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3221-6.
5. Diez J, Iglesias P: Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4890–7.
6. Somwaru L, Rariy C, Arnold A, Cappola A: The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1962–9.
7. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010; 304: 1365-74.
8. Fatourechi V: Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc 2009; 84: 65–71.



9. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN: Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD003419.
10. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH: Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811-7.
11. Peeters RP: Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376: 2556-65.
12. Javed Z, Sathyapalan T: Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7:12-23.
13. Wang CY, Chang TC, Chen MF : Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012; 59: 911-7.
14. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
15. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI: Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167:1533-8.
16. Schouten BJ, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG: Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome. *Clin Endocrinol* 2001; 74: 257-61.
17. Rosario PW: The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 491-2.
18. Donangelo I, Suh SY: Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment 2017; 95:710-6.
19. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter: 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis *Thyroid* 2016; 26:1343-421.
20. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism *Eur Thyroid J* 2015;4:149-63.