

甲狀腺功能檢查 (Thyroid Function Tests)

李龍雄

台北市立仁愛醫院 臨床病理科

摘要

甲狀腺疾病必須臨床症狀與甲狀腺功能檢查互相配合，才能作正確診斷。T₃、T₄測量的是血清激素的總量，受其結合蛋白的質或量影響，亦受某些生理或病理情況影響；FT₄I (T₄×T₃ uptake) 成本高，精確度也不盡理想。就生理上及檢驗技術上之敏感性而言，sensitive TSH test (IRMA or ICMA) 搭配 Free T₄ (RIA, two-step method) 應是各種甲狀腺疾病之第一線檢查，也是最符合成本效益的檢查。一般民眾之篩檢，只要先檢驗 sensitive TSH，若異常時再加上 FT₄。非甲狀腺疾患 (non-thyroidal illness, NTIs) 以及下視丘或腦垂引起的甲狀腺功能異常，其判讀必須謹慎。

關鍵詞：

甲狀腺功能檢查 (thyroid function tests)

游離甲狀腺素檢查 (FT₄ test)

敏感性甲促素檢查 (sensitive TSH test)

前言

臨床醫師，需要甲狀腺功能檢驗，來幫助診斷甲狀腺疾病，因為各種甲狀腺疾病，隨病人年齡、身體狀況、環境，常有不同的臨床表現；反過來講，只靠檢驗數據，不看病人，也無法正確診斷甲狀腺疾病，因為很多生理、病理狀態及藥物都會影響甲狀腺功能檢查的結果。

國內目前常用檢查有下列五項：[T₃ (RIA), (EIA), (CLIA)], [T₄ (RIA), (EIA), (CLIA)], [FT₄ (RIA, analogue method), (RIA, two-step method)], [FT₄I (T₄×T₃ uptake)], [TSH (IRMA), (ICMA)]。

在各種不同疾病情況，選擇最適當又經濟的檢查，正確診斷出甲狀腺疾病，是一個重要的課題¹。

Free T₄

T₃、T₄ 是測量血清中 T₃、T₄ 的總量。T₃、T₄ 在血清中絕大部份是與蛋白質結合 (thyroxine-binding proteins, TBPs)，包括 TBG (thyroxine-binding globulin)，TBPA (thyroxine-binding prealbumin) 及 albumin，這些結合蛋白的濃度改變時即會影響 T₃、T₄ 的值(表一)。

真正表現甲狀腺功能高低的是 FT₃ 及 FT₄。FT₃、FT₄ 的檢查，可分為直接法及

間接法²，直接法是用 equilibrium dialysis or ultrafiltration，將血清中 free form 分離出來，再用 RIA or chromatography 測量其濃度。至於其他的方法包括用 isotope equilibrium dialysis 測量 FT₄ fraction，或用 FT₄I 及上述二種 FT₄ (RIA) 都是間接法 (estimate of Free T₄)。FT₄ 只佔 total T₄ 的 0.03%。FT₃ 只佔 total T₃ 的 0.3%。直接法因為技術上的問題，不同檢驗室的值相差很多，無法在臨床上使用。至於間接法，早期都做 FT₄I (T₄×T₃ uptake)，結果發現只對輕微 TBG 異常檢查 (如懷孕) 有用，對常見之非甲狀腺疾患 (NTIs) 無法真正表現甲狀腺功能的高低，而且要做兩個試驗，再計算其值，比較貴，這情形跟美國是一樣的。美國很多醫師仍習慣開 FT₄I。許多醫院都在對醫師再教育，改用 TSH and/or FT₄ (RIA)³。至於兩種 FT₄(RIA) 方法，其中 analogue method 不能完全解決 T₄ analogue 與 thyroxine-binding proteins (尤其 albumin) 之結合的問題，所以 FT₄(RIA, two-step method) 是目前較合理的選擇^{4, 5}。本文以下之 FT₄ 均指 FT₄ (RIA, two-step method)。

表一 Factors that influence thyroxine-binding globulin

Increase TBG	Decrease TBG
Oral contraceptives	Testosterone
Pregnancy	Corticosteroids
Estrogens	Severe illness
Infectious hepatitis	Liver cirrhosis
Chronic active hepatitis	Nephrotic syndrome
Neonatal state	Inherited TBG deficiency
Acute intermittent porphyria	
Inherited TBG excess	

Sensitive TSH

Sensitive TSH 是近年來甲狀腺功能最大的突破，所謂 sensitive TSH 是指 TSH 的測量敏感度，能使 99% 以上甲狀腺高能症之 TSH 低於正常值^{6,7}，正常值約 0.4-5 $\mu\text{u/ml}$ ，而甲狀腺高能症應低於 0.1 $\mu\text{u/ml}$ ，從 2nd generation TSH (IRMA) 到 3rd generation TSH (ICMA)，其敏感度可分別低到 0.1 $\mu\text{u/ml}$ 及 0.01 $\mu\text{u/ml}$ ，但各家試劑必須經過測試才能確定⁷。TSH 之分泌受 TRH 刺激，但主要受血液中 T₃、T₄ 抑制 (主要是血液中 T₄ 進入腦垂再轉換而成 T₃)⁸，就 TSH 與 FT₄ 之相互關係而言，第一：TSH 受 T₄ 之負性回饋 (negative feedback)，FT₄ 增加一倍 TSH 降低 100 倍，FT₄ 減少一倍 TSH 增加 100 倍，TSH 對 FT₄ 之變化有明顯放大反應 (amplification)；第二：各人 TSH 對 FT₄ 之 set point 並不相同，在所謂『正常範圍』內之 FT₄，有人 TSH 正常，有人 TSH 已超出正常值，以上論點使 TSH 可以早期診斷甲狀腺功能之異常⁷。因為上述生理上及測量上的敏感性，使得 sensitive TSH 成爲下列甲狀腺疾病必不可少的檢驗項目：(1) 診斷甲狀腺高能症 (2) 診斷甲狀腺低能症 (3) 監測甲狀腺素補充治療，甚至單獨使用 sensitive TSH 即可。但對於下列情形：(1) hypothalamic/pituitary disorders (2) 抗甲狀腺藥物治療之

頭幾個月 (3)監測甲狀腺素抑制治療 (4)NTIs(包括 ICU 病患)等則必須加做 FT₄ and/or T₃^{2,7}。目前國內醫院測量 sensitive TSH，有的用 2nd generation(IRMA)，有的用 3rd generation(ICMA)，更有兩者並行，讓醫師自行選擇。

臨床應用

以下分別討論各種 thyroid disorders 及 NTIs 之甲狀腺功能檢查之使用選擇與判讀：

一、Population screening

由於一般人口中甲狀腺疾病發生率並不高，除了新生兒篩檢，女性老人(>50yr)，甲狀腺疾病家族史者，有其他自體免疫疾病者外，一般健檢，並不一定建議甲狀腺功能檢查，篩檢初步用 sensitive TSH，TSH 正常者，可排除甲狀腺疾病；TSH 高者(>5 or 10 μ u/ml)，可能是甲狀腺低能症，再做 FT₄ and/or T₃。TSH 低者(<0.1 μ u/ml)可能是甲狀腺高能症，再加做 FT₄ 來確定診斷。

二、Hyperthyroidism 之診斷(表二)

臨床上懷疑是 hyperthyroidism，檢查 TSH+FT₄，並保留血清，如果兩項都正常，就排除 hyperthyroidism 之診斷，如果 TSH 低，FT₄ 高，確定診斷為 primary hyperthyroidism；如果只有 TSH 低，FT₄ 正常，則加做 T₃(原來保存之血清)，如果 T₃ 高，是 T₃ toxicosis。如果光是 TSH 低而 FT₄ 及 T₃ 正常，則是 subclinical hyperthyroidism；必要時可加做 TRH test 來確認；如果 TSH 高，FT₄ 高，T₃ 高，則是 hypothalamic/pituitary hyperthyroidism。有些病患 TSH 及 FT₄ 正常，但發現 T₄ and/or T₃ 高，臨床上亦無甲狀腺功能異常症狀，則可能是有 T₄ and/or T₃ 自體抗體存在⁹，或者 TBPs 異常，包括 Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH) or TBG excess 等(表一)。

三、Hypothyroidism 之診斷(表二)

臨床上懷疑是 hypothyroidism，檢查 TSH+FT₄，如果正常，就排除診斷，如果 TSH 高，T₄ 低，就是 primary hypothyroidism；如果是 TSH 高，而 FT₄ 正常，則是 subclinical hypothyroidism，至於 hypothalamic/pituitary hypothyroidism，則是 TSH 低，FT₄ 低，但少數 TSH 正常甚至高，是由於腦垂分泌不具生物活性之 TSH 所致，這時應對病人之症狀及其他腦垂功能一起做檢查評估。

四、Hyperthyroidism under antithyroid treatment

antithyroid drug 治療早期(至少 2-3 個月內)要評估治療效果，應使用 FT₄，因為此時期 hypothalamic - pituitary - thyroid axis 受先前 high T₄ 抑制，即使治療後甲狀腺功能正常或過低，TSH 也不能立即恢復正常或升高。藥物治療一段時間(2-3 個月以上)，檢查 TSH+ FT₄，如果 FT₄ 降低而 TSH 升高表示藥物過量，此時可視情況(主要甲狀腺大小)來決定抗甲狀腺藥物劑量及是否添加甲狀腺素，目標是使 TSH 及 FT₄ 在正常值內。

五、T₄ supplement therapy(表二)

甲狀腺低能症接受甲狀腺素補充治療，劑量之監測，原則上 TSH 單項就可以，目標當然是 TSH 在正常值內。如果 TSH 異常，每次調整劑量後，需 6 至 8 週，再測 TSH，直到 TSH 正常或接近正常為止。

六、T₄ suppression therapy(表二)

在單純性或結節性甲狀腺腫，甲狀腺素抑制治療，應做 TSH+FT₄ 來調整劑量。目標是 TSH 降低，但 FT₄ 則視病人狀況(年齡，有無心臟病等)等來決定¹⁰。至於甲狀腺癌，在切除手術(或合併 I-131 治療)後，再服用甲狀腺素來抑制 TSH 及 Tg。如臨床上確定有癌復發或轉移現象(全身掃描陽性，及高 Tg 值)，或臨床上懷疑病例(全身掃描陰性，但 Tg 值偏高)則應使用較大劑量之甲狀腺素，抑制 TSH 在正常值以下，介於 0.1~0.4 μu/ml 即可，至於降至 <0.1 μu/ml 或者更低 <0.01 μu/ml，並不一定較好。如果病人沒有復發現象(服用或停用甲狀腺素時，Tg 分別低於 2 ng/ml 或 3 ng/ml 時)，則控制 TSH 在正常值內¹¹。

七、NTIs

NTIs(非甲狀腺病患)指因其他疾病就診之病患，包括輕微之非躺臥性病患至嚴重之 ICU 垂危病患，範圍很廣。

輕度或中度病患，如果懷疑有甲狀腺高能症或低能症，其甲狀腺功能之判讀大致與普通甲狀腺病患相同。

重度病患，尤其 ICU 病人之甲狀腺功能，約 70%-80% T₃ 降低，30%-50% T₄ 降低，這些 T₄ 低病患，其 FT₄ 約 50%-70% 正常，其餘偏低^{4,5}。以上變化是由於 5'-deiodinase 活性降低，THBI(Thyroid hormone binding inhibitor)存在，TBP_s 降低等引起¹²。而 TSH 大部份是正常的，只約 20% 異常，其中 2/3 降低，而 1/3 升高⁷，TSH 降低可能是為適應疾病狀態或使用 dopamine or glucocorticoid 等藥物使身體處於 central hypothyroidism 之狀態¹³；TSH 偏高，則是在 NTIs 恢復期反彈所致¹²(表二)。

嚴重的 NTIs，如果併有甲狀腺高能症，則 TSH 低，FT₄ 正常或高 (T₄ 正常或高)，FT₄ 也可能正常或稍低(T₄ 低)。但 TSH 低也可能是 NTIs 本身的病理生理變化或使用 dopamine or glucocorticoid 等藥物引起，此時 FT₄ 正常或降低，不一定是甲狀腺高能症^{1,2}。

嚴重的 NTIs，如果併有甲狀腺低能症，TSH 高，FT₄ 低，但有兩個陷阱：(1) 少數 NTIs (沒有甲狀腺低能症)在恢復期，也可能 TSH 高。(2) 有的甲狀腺低能症，因合併 NTIs 本身或藥物影響，結果 TSH 不高。但上述兩種情形不多。

所以 NTIs 如果合併甲狀腺功能異常，有時鑑別診斷很困難，追蹤檢查非常重要，等 NTIs 疾病本身或藥物對甲狀腺功能影響消失後，就能見本來面貌。也有建議做 TRH test，但不一定準確。最近報告，用 3rd generation(ICMA)。檢查 NTIs 及 thyroxine suppression therapy 之病人其 TSH 如果降低可能還在 0.1-0.01 μu/ml 之間，而 overt hyperthyroidism 其 TSH 會低於 0.01 μu/ml，但尚未完全定論¹⁴，目前國內數家醫院開始採用 3rd gen. TSH(ICMA)，我們等待進一步結果。

表二 Thyroid Function Tests

Disorders	TSH*	FT ₄ *	T ₄ [#]	T ₃ [#]
1. Hyperthyroidism				
a. overt	↑	↑	↑	↑
b. T ₃ toxicosis	↓	N	N	↑

c. subclinical	↓	N	N	N
2. Hypothalamic/pituitary hyperthyroidism	↑	↑	↑	↑
3. Primary hypothyroidism				
a. overt	↑	↓	↓	↓
b. mild	↑	↓	↓	N
c. subclinical	↑	N	N	N
4. Hypothalamic/pituitary hypothyroidism	↓ N ↑	↓	↓	↓
5. T ₄ supplement therapy	N	N	N	N
6. T ₄ suppression therapy	↓	↑ N	↑ N	↑ N
7. NTIs				
a. Low T ₄	N ↓	N ↓	↓	↓
b. Normal /high T ₄	N ↑	N ↑	N ↑	↓ N
8. Abnormal concentration of TBP				
a. TBG excess	N	N	↑	↑
b. TBG deficiency	N	N	↓	↓
c. Dyalbuminemia(FDH)	N	N	↑	N
9. T ₃ antibody	N	N	N	↑
T ₄ antibody	N	↑	N	N

* 原則上第一線檢驗用 TSH and/or FT₄

T₃, T₄ 檢驗僅選擇使用, 詳細參見文內說明

↓ : Low, N: Normal, ↑ : High

參考文獻

1. Surks MI, Chopra IJ, Manriash CN, et al. American thyroid association guideline for uses of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA. 1990; 263: 1529-1532
2. Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, et al. American thyroid association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurement and guidelines for future clinical Assays. Clin. Chem. 1991;37: 2002-2008
3. Nordyke RA, Reppun TS, Madanay LD, et al. Alternative sequences of thyrotropin and Free thyroxine assays for routine thyroid function testing. arch.intern. Med.1998;158:266-272
4. Lee LS, Lin CD. Free thyroxine measurement by RIA in thyroidal and nonthyroidal illness. Clinese Med. J.1984; 34: 286-296
5. Shin SJ, Tsai JH, Lai YH, et al. Low free and total thyroxines in nonthyroidal illness. J. Formosan. med. assoc. 1986;85:133-142
6. Larsen PR, Alexander NM, Chopra IS, et al. Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid related proteins in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1987 ; 64 : 1089-1094
7. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of sensitive thyrotropin assays. J Clin. Endocrinol Metab. 1990; 71: 553-558
8. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and

- intracellular thyroid hormones: Physiological and Clinical Implications. *Endocrine Review* 1981; 2: 87-102
9. Wang PW, Huang BY, Huang MJ. et al. Anti-triiodothyroine(T₃) autoantibodies in 2 cases of autoimmune thyroid disease and their effect on radioimmunoassay for T₃. *J Formosan Med Assoc.* 1987;86:373-377
 10. Ross DS, Daniels GH, and Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 764-769
 11. Wang PW, Wang ST, Liu RT, et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4549-4553
 12. Wartofsky L, and Burman KD.; Alterations in thyroid function in patients with systemic illness:the “ euthyroid sick syndrome”. *Endocrine Review* 1982; 3: 164-217
 13. Wehmann RE., Gregerman RI., Burns WH.; et al. Suppression of thyrotropin in the low thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Engl J Med.* 1985; 312:546-52
 14. Franklyn JA., Black EG, Betteridge J, et al. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy and those with nonthyroidal illness. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1368-1371