

甲狀腺機能異常的診斷和治療新進展

郝立智^{1,9} 林亞璇¹ 奚明德^{2,9} 張乃文³ 吳明瑞⁴ 顧長生⁵ 李尹暘^{6,9} 王志龍⁷ 楊純宜⁸

高雄榮總台南分院¹ 新陳代謝科² 病理檢驗科³ 營養科⁴
腎臟科⁵ 心臟科⁶ 眼科⁷ 院本部⁸
台南奇美醫院 內科部新陳代謝科⁹
中華醫事科技大學

摘 要

甲狀腺荷爾蒙分泌失調會影響我們的新陳代謝速率。甲狀腺功能低下的病人會有心跳慢、便秘、怕冷、體重增加等症狀；甲狀腺功能亢進的病人則常以心悸、焦慮、手抖、怕熱、體重減輕等症狀表現。我們可以在病史及理學檢查後，佐以甲狀腺功能檢驗 TSH、free T4 或 T4、T3、和自體免疫抗體以確定診斷。原發性甲狀腺功能低下的原因包括慢性自體免疫性甲狀腺炎、醫源性（甲狀腺手術切除、放射性碘治療、藥物）、先天性甲狀腺發育不全或功能不足等。治療的原則是補充甲狀腺素至功能正常。對於年紀大的病人，須以小劑量開始調整。甲狀腺功能低下若未適當治療，可能造成黏液水腫性昏迷 (myxedema coma)。甲狀腺功能亢進的原因包括葛瑞夫茲氏病、毒性甲狀腺結節腫、毒性多發性甲狀腺結節腫 (Plummer's disease) 等。其治療方式包括抗甲狀腺藥物（如 carbimazole、methimazole、propylthiouracil）、手術、放射性碘。甲狀腺功能亢進若未適當治療，可能造成甲狀腺風暴 (thyroid storm)，此時除治療誘發因素（如感染）外，需以 Lugol's solution、 β -blockers、thionamide、類固醇等治療。

關鍵詞：甲狀腺功能低下 (Hypothyroidism)
甲狀腺功能亢進 (Hyperthyroidism)
黏液水腫性昏迷 (Myxedema coma)
甲狀腺風暴 (Thyroid storm)

病例介紹一

一名 14 歲國中男生近一年來體重增加約 10 公斤，身高 164 公分，體重卻達到 88 公斤重！即使在多運動又很嚴格的飲食控制之下，仍無法減重。經檢查後發現他有甲狀腺激素偏高 (TSH: 6.09 mIU/L) (N: 0.35-4.94 mIU/L)，

但是甲狀腺素卻正常 (T4: 6.45 ug/dL) (N: 4.87-11.72 ug/dL)，甲狀腺超音波檢查無異常發現，ATA 抗甲狀腺球蛋白抗體 (anti-thyroglobulin Ab)、甲狀腺激素受器抗體 (TSH receptor Ab) 和抗甲狀腺過氧化酶抗體 (anti-thyroid peroxidase Ab) 皆在正常範圍內；進一步檢查更發現合併有總膽固醇及三酸甘油酯偏高的狀況，原來他是

罹患「亞臨床甲狀腺機能低下症」，造成體重失控和血脂異常。這名男生後來投予口服甲狀腺素藥物治療 (Eltroxin 100 μg 1/2#-1# qd)，體重在服藥兩個多月後由 88 公斤減為 85 公斤，追蹤甲狀腺激素 (TSH: 1.49 mIU/L) 和甲狀腺素 (T4: 7.46 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 皆回到正常範圍內¹。

病例介紹二

三十歲、從事教職的王小姐，在三個月前開始感到雙腳發抖無力，連上公車都得用力扶住車門扶桿，才能把自己拉上車；她還常莫名地噁心、想吐。家醫科醫師為她抽血、驗尿，發現是甲狀腺功能亢進作怪。「我父母都有甲狀腺功能亢進，」王小姐說。「但醫生說，大概是三個月前母親過世造成的情緒不穩定，讓病跑了出來。」甲狀腺功能亢進，是困擾青壯人口的文明病，最常發生在二十至四十歲的族群。位於頸前，狀似蝴蝶的甲狀腺，負責掌管新陳代謝和成長。甲狀腺功能亢進是免疫疾病，多和遺傳與體質相關，但壓力常是誘發疾病出現的關鍵。壓力大時，免疫系統製造的抗體會增加，造成甲狀腺發炎反應，引起甲狀腺分泌過量。專長甲狀腺疾病的台大內科張天鈞教授也指出²，研究已經發現二次大戰時人們壓力大，甲狀腺功能亢進的人就多；他也看過在台灣得到甲狀腺功能亢進的學生，到國外念書後因為升學壓力減輕，病就好轉了。美國前總統老布希，就是在慢跑時因心律不整暈倒後，才發現是甲狀腺功能亢進。未被妥善治療的甲狀腺功能亢進會帶來嚴重後果。奇美醫學中心神經內科主治醫師周志和指出，大約有三分之一的年輕腦中風病人找不到致病原因，根據台灣的研究顯示，甲狀腺機能亢進會增加約 4 到 5 成腦中風，尤其是血管阻塞的風險，其致病機制包括心律不整、自體免疫所引起的動脈硬化，以及干擾凝血因子活性等³。

前 言

甲狀腺素 (T4) 是由甲狀腺分泌的主要激素，它在許多組織中經由 deiodinases 轉換為更強大的三碘甲狀腺素 (T3)。兩者都可逆性

地和血漿蛋白結合，主要是甲狀腺素結合球蛋白 (TBG)。只有游離性 (未結合) 片段進入細胞並產生生物學效應。T4 分泌是受甲狀腺激素 (TSH) 刺激的。反過來說，TSH 分泌是受 T4 抑制的。形成一個負反饋回路以保持游離性 T4 值在一個狹窄的正常範圍內。甲狀腺疾病的診斷是基於臨床發現，甲狀腺觸診和血漿 TSH 和甲狀腺激素的測定。甲狀腺觸診可確定甲狀腺的大小和一致性以及有無甲狀腺結節，壓痛感或震顫的存在^{4,5}。

診斷試驗

血漿甲狀腺激素 (TSH) 是大多數疑似的甲狀腺疾病患者最佳的初始測試。TSH 值在非常輕度的原發性甲狀腺功能低下症會升高而在非常輕度的甲狀腺功能亢進症會被抑制。因此，正常血漿 TSH 值不包括甲狀腺功能亢進症和原發性甲狀腺功能低下症⁴。因為即使是輕微甲狀腺激素值變化就會影響 TSH 分泌，TSH 值異常並非專一於某一重要臨床甲狀腺疾病。當血漿 T4 值正在迅速改變時，血漿 TSH 的變化速度落後於 T4 的改變；如甲狀腺功能亢進症治療期間，血漿中 TSH 值可能會誤導判斷。TSH 值可能受抑制的情況如下：在嚴重的非甲狀腺疾病，溫和的 (或亞臨床) 甲狀腺功能亢進症，及使用多巴胺或高劑量的糖皮質激素治療期間。而且，治療糾正甲狀腺功能亢進症後，TSH 值會保持抑制一段時間。從非甲狀腺疾病中恢復時，一些甲狀腺功能正常及輕度 (或亞臨床) 甲狀腺功能低下症患者的血漿 TSH 值會輕度升高 (最多到 20 uU/mL)⁴。在次發性甲狀腺功能低下症時，TSH 值通常在正常參考範圍之內，因此不能用於診斷這種罕見的甲狀腺功能低下症⁴。在原發性甲狀腺功能亢進症中，當血漿 TSH 值 < 0.1 uU/mL 時，血漿游離 T4 證實可以診斷和評估甲狀腺功能亢進症的嚴重程度。血漿游離 T4 也用於診斷次發性甲狀腺功能低下症和藉以調整腦垂體疾病患者的甲狀腺素治療劑量。大多數實驗室使用免疫分析法測量游離 T4。使用平衡透析法測量游離 T4 是檢驗未結合 T4 的最可靠方法，但結果很少是速效的。它只有被應

用在罕見的情況下，例如使用免疫分析法測量血漿 TSH 和游離 T4 診斷並不清楚時⁴。

非甲狀腺疾病對甲狀腺功能檢查的影響

有許多疾病會改變甲狀腺功能測試結果但是不會造成真正的甲狀腺功能障礙（非甲狀腺疾病 nonthyroidal illness 或正常甲狀腺功能病態症候群 euthyroid sick syndrome）。必須了解這些變化，以避免誤診。低 T3 症候群發生在很多疾病，例如饑餓、外傷或手術後。它會造成 T4 轉換到 T3 減少，而引起血漿 T3 值偏低。血漿游離 T4 和 TSH 值是正常的。這可能為非甲狀腺疾病的適應性反應，此時若使用甲狀腺激素治療並不是有益的。低 T4 症候群發生在更嚴重的疾病時。在嚴重的疾病發生早期，TSH 值就可能降低，有時會 $< 0.1 \text{ uU/mL}$ 。在長期患病期間，游離 T4 也可能低於正常值。在疾病恢復期間，TSH 會升高，有時候會略高於正常範圍（但很少 $> 20 \text{ uU/mL}$ ）。有些藥物會影響甲狀腺功能檢查（見表一）⁴。含碘藥物（amiodarone 胺碘酮及影像檢查造影劑）可能會導致敏感患者的甲狀腺功能亢進或甲狀腺功能低下症。一般情況下，血漿 TSH 值是真正甲狀腺功能亢進或甲狀腺功能低下症是否存在的可靠指標。

甲狀腺功能低下症

一、病因

原發性甲狀腺功能低下症（起因於甲狀腺本身的疾病）占 90% 以上的病例。慢性淋巴细胞性甲狀腺炎（橋本氏病）是最常見的原因並可能與 Addison 病和其他內分泌缺乏有關。它在婦女的流行率較多並且隨著年齡增加。醫源性甲狀腺功能低下症（由於甲狀腺手術或放射性碘治療引起）也是常見的。暫時性甲狀腺功能低下症（發生在產後甲狀腺炎和亞急性甲狀腺炎），通常會經過一段時間的甲狀腺功能亢進症。可能導致甲狀腺功能低下症的藥物包括：含碘藥物、鋰鹽、干擾素（IFN）- α 、 β 干擾素、白細胞介素 -2、thalidomide、bexarotene 和 sunitinib。次發性甲狀腺功能低下症（由於 TSH 缺乏）很少見，但是可能發生在任何障礙的下視丘或腦垂體疾病。然而，它很少發生在沒有其他證據的腦垂體疾病中。

二、遺傳易感性⁶

在家庭成員中頻繁存在的甲狀腺自體抗體、甲狀腺疾病、和其他自體免疫性疾病表明了自體免疫性甲狀腺功能低下症的遺傳因素成因的重要性；並且在雙胞胎的研究中，顯示

表一：影響甲狀腺功能的藥物及其作用機制

作用機轉	藥物
減少 freeT4 和 total T4	
True hypothyroidism (TSH 上升)	Iodine (amiodarone, radiographic contrast), lithium, some tyrosine kinase inhibitors (e.g. sunitinib), some immune modulators (e.g. interferon- α)
抑制 TSH 分泌 多重機轉 (TSH 正常)	Glucocorticoids, dopamine, octreotide Phenytion
只有減少 total T4	
減少 TBG (TSH 正常)	Androgen, danazol
抑制 T4 和 TBG 結合 (TSH 正常)	高劑量 furosemide, salicylates
增加 freeT4 和 total T4	
True hyperthyroidism (TSH $< 0.1 \text{ uU/mL}$)	Iodine (amiodarone, radiographic contrast), some immune modulators (e.g. interferon- α)
抑制 T4 轉變成 T3 (TSH 正常)	Amiodarone
只有增加 free T4	
在細胞外將 T4 脫離 TBG (TSH 正常)	Heparin, low-molecular-weight heparin
只有增加 total T4	
增加 TBG (TSH 正常)	Estrogens, tamoxifen, raloxifene, 5-fluouracil

同卵而不是異卵雙胞胎具有較高的一致性率(0.55)⁷。與所有自體免疫性內分泌病變一樣，人類白血球抗原(HLA)-D區的多型態性在易感性方面扮演重要角色；橋本氏甲狀腺炎與HLA-DR3是有關聯的而與HLA-DR4關聯性較輕⁸。多型態性*CTLA4*基因也賦予易感性而與*CD40*基因的多型態性和甲狀腺球蛋白的編碼基因易感性較少^{9,10}。很明顯地，新的分析方法可能會發現其他許多的基因與臨床表現的多樣性的病因有些許關聯性。例如，新型遺傳標記組合被描述和從TPO抗體陽性進展為甲狀腺功能低下症的風險增加有相關聯性，包括*MAGI3*基因的多型態性¹¹。自體免疫性甲狀腺功能低下症患者的共用遺傳基因易感性與其他自體免疫性疾病的頻繁發生有關。大約一半的Turner症候群女性患者具有甲狀腺自體抗體陽性反應並且有三分之一出現甲狀腺功能低下症¹²。也有在患有Down症候群的兒童中增加出現自體免疫性甲狀腺功能低下症，某些案例也可能演變為葛瑞夫茲氏病¹³。

三、臨床表現

甲狀腺功能低下症最常見的臨床症狀是非特異性的並且是逐漸出現的。包括怕冷、疲勞、嗜睡、記憶力變差、便秘、月經過多、肌痛和聲音嘶啞。甲狀腺功能低下症是可以醫治的。任何患者有上述相容的症狀，應懷疑此症。

四、身體檢查

徵兆包括肌腱反射鬆弛變慢、心跳過緩、面部和眼眶周圍水腫、皮膚乾燥，non-pitting水腫(粘液性水腫)。可能會發生輕度的體重增加，但甲狀腺功能低下症不會造成明顯的肥胖。罕見的表現包括低通氣量、心臟包膜或胸腔積液、耳聾，腕隧道症候群。

五、檢查測試

實驗室的檢查結果可能包括低鈉血症和高血漿膽固醇、三酸甘油酯，和肌酸酐酶升高。在懷疑是原發性甲狀腺功能低下症時，血漿TSH是最佳的初始測試。一個正常的TSH值

可以排除是原發性甲狀腺功能低下症，而一個明顯升高的TSH值(> 20 uU/mL)則證實是原發性甲狀腺功能低下症⁴。輕度升高的血漿TSH值(< 20 uU/mL)可能是由於從非甲狀腺疾病恢復，但通常表示有輕度(或亞臨床性)原發性甲狀腺功能低下症，甲狀腺功能受損的，但TSH會分泌增加以維持正常血漿游離T4值⁴。這些病人可能有與甲狀腺功能低下症相容的非特異性症狀和血清膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的輕度增加。他們以每年上升2.5%的速度發生臨床甲狀腺功能低下症⁴。如果由於已有腦垂體疾病而懷疑次發性甲狀腺功能低下症時，就應該測定血漿游離的T4值。在次發性甲狀腺功能低下症，血漿TSH值通常都在正常範圍之內，因此不能單獨用TSH值做診斷。應加做其他腦垂體激素不足的測定和下視丘或腦垂體腫瘤病變的評估。在嚴重的非甲狀腺疾病時，要正確診斷出甲狀腺功能低下症可能比較困難。血漿游離T4常規檢測可能是偏低的。血漿TSH是最佳的初始診斷測試。一個正常的TSH值是病人甲狀腺功能正常的有力證據，除非病人患有腦垂體或下視丘疾病或正接受多巴胺或高劑量糖皮質激素治療的患者。血漿TSH升高(> 20 uU/mL)可確立原發性甲狀腺功能低下症的診斷⁴。中度血漿TSH升高(< 20 uU/mL)可能會出現在有非甲狀腺疾病但甲狀腺功能正常的患者，而不是特指為甲狀腺功能低下症⁴。如果TSH是中度升高或疑有次發性甲狀腺功能低下症時，應測定血漿游離T4，如果血漿游離T4偏低，患者應接受甲狀腺功能低下症治療。這些患者的病情恢復後，甲狀腺功能應該重新評估。

六、治療

(一)藥物治療

甲狀腺素是首選的藥物。平均補充劑量是每天口服1.6 μg/kg，而大多數的病人需要75-150 μg/d的劑量。老年患者平均的補充劑量較低。可能須終生治療。甲狀腺素應在餐前30分鐘服用，因為有些食物會干擾其吸收，並且不應該與會影響其吸收的藥物一起服用。

(二) 起始治療

年輕人和中年人應從 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 開始。這種治療法可以逐步矯正甲狀腺功能低下症，但是需要幾個星期才能達到穩定的 T4 血漿值。原本健康的老年患者，初始劑量應該是 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。心臟疾病患者應該從 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 開始並仔細監測心臟症狀是否惡化。

(三) 劑量調整和採取後續行動

在原發性甲狀腺功能低下症，治療的目標是維持血漿 TSH 在正常範圍內。血漿 TSH 應在開始治療 6-8 週後檢測。然後應每隔 6-8 週，增量調整甲狀腺素劑量 12~25 μg 直到 TSH 在正常範圍內。此後，每年的 TSH 測量就足以監測治療。TSH 也應該在懷孕早期（第一孕期）測量，因為甲狀腺素劑量需求往往在這個時候會增加。若 TSH 低於正常，表示過度治療，可能會增加骨質疏鬆症和心房纖維顫動的風險，應適時調整劑量。在次發性甲狀腺功能低下症，血漿 TSH 不能用來調整治療。治療的目標是維持血漿游離 T4 在正常範圍的中間值。每 6 到 8 週應該調整甲狀腺素劑量，直到達到目標值。此後，每年監測一次血漿游離 T4 值就可以適當追蹤治療成效。甲狀腺素劑量在有冠狀動脈病的患者應該慢慢地增加，並且注意心絞痛、心衰竭或心律不整的惡化。

(四) 甲狀腺素劑量需要更改的情況。

難以控制的甲狀腺功能低下症往往是由於病人治療順從性差。甲狀腺素劑量要求越來越高的其他原因包括：1. 由於腸道疾病或干擾甲狀腺素吸收（例如，碳酸鈣、硫酸亞鐵、cholestyramine 考來烯胺、sucralfate 硫糖鋁、氫氧化鋁）；2. 藥物的相互作用，增加甲狀腺素的清除率（如雌激素、rifampin、carbamazepine、phenytoin）或阻止 T4 轉換為 T3 的藥物（amiodarone）；3. 懷孕，在第一孕期甲狀腺素經常要求增加劑量；4. RAI 治療甲狀腺功能亢進症後造成剩餘內源性甲狀腺功能的漸進性衰竭。在懷孕的前半段，甲狀腺素劑量平均增加 30-50%¹⁴。原發性甲狀腺功能低下症的婦女，一

旦證實懷孕就應該儘快測量血漿 TSH 並且每月測量血漿 TSH 直到第二孕期結束。甲狀腺素劑量應增加，維持血漿 TSH 在正常範圍的下半段以避免胎兒產生甲狀腺功能低下症。

亞臨床甲狀腺功能低下症

如果存在以下任何情況應治療，包括：一、症狀與甲狀腺功能低下症相吻合；二、甲狀腺腫；三、需要治療的高膽固醇血症或；四、血漿 TSH $> 10 \text{ uU}/\text{mL}$ ¹⁵。未經治療的患者應每年監測，如果症狀出現或血清 TSH 增加到 $>10 \text{ uU}/\text{mL}$ ，甲狀腺素治療就應該開始。

黏液水腫性昏迷 (Myxedema coma) 的治療

緊急治療甲狀腺功能低下症很少是必要的。大多數患者甲狀腺功能低下症和伴隨的疾病可以按常規方式處理。然而，甲狀腺功能低下症可能會造成肺換氣不足、低血壓、低體溫、心跳過慢、低血鈉症或黏液水腫性昏迷 (myxedema coma)，因而危害到重症患者的生存。通氣不足和低血壓，以及任何伴隨的疾病應密集地治療。甲狀腺激素治療開始之前，應先作檢驗（血漿 TSH 和游離 T4）。

甲狀腺素 (levothyroxine)，50-100 $\mu\text{g IV}$ ，可以 q6-8h 持續給予 24 小時，之後每天 75-100 $\mu\text{g IV}$ 直到病人可以口服攝入；也可使用 liothyronine (T3, Triostat) 10-20 $\mu\text{g IV}$ ，之後 10 $\mu\text{g IV}$ q4-6h 持續給予前 48 小時內。目前沒有臨床試驗確定最佳的甲狀腺激素替代治療方法。但這種方法迅速緩解甲狀腺功能低下症同時最小化潛在冠心病或心衰竭風險的加劇。只有重病患者值得大家快速糾正。生命徵兆和心臟節律應仔細監測，以發現心臟病惡化的早期跡象。低溫病人可用毛毯取暖或點滴稍微加溫的方式，因為更快的升溫會加重心血管塌陷 (cardiovascular collapse)。低血糖患者靜脈注射 5% 葡萄糖輸液。低血鈉患者（血清鈉 120-130 mEq/mL）靜脈注射 0.9% 氯化鈉，若患者的血清鈉低於 120 mEq/mL，則給予 3% 氯化鈉 100 毫升 boluses 靜脈治療並靜脈注射 furosemide 20-40 毫克以促

進利尿；血清鈉值必須密切追蹤，boluses 3% 氯化鈉可以每 6 小時重複給予，直到血清鈉上升到 120 mEq/mL 或更高。在給予 myxedematous 患者靜脈注射生理鹽水時，必須注意避免體液超載。體內二氧化碳過高患者需要插管和呼吸器輔助通氣。鴉片類藥物必須停止或以非常低劑量使用。必須檢測和積極治療感染源。懷疑伴有腎上腺功能不全的患者治療時靜脈注射 100 毫克 hydrocortisone，之後 25-50 毫克 IV q8h，建議用在甲狀腺激素快速更換時，因為這種療法可能會使腎上腺衰竭患者加重腎上腺危象 (adrenal crisis)¹⁶。

甲狀腺功能亢進症

一、一般原則

實證醫學已被用來指導治療甲狀腺功能亢進和甲狀腺毒症病人¹⁷。甲狀腺功能亢進症大多數原因是葛瑞夫茲氏症 (Graves' disease) 造成，尤其是在年輕患者。這種自身免疫性疾病也可能導致眼球突出 (突眼)、脛前粘液性水腫，這些都不會出現在其他原因引起的甲狀腺功能亢進症中。毒性多發性結節甲狀腺腫 (MNG) 可能會導致老年患者產生甲狀腺功能亢進症。不尋常的原因包括碘引起的甲狀腺功能亢進 (加重的藥物，如 amiodarone 或影像學造影劑)、甲狀腺腺瘤、亞急性甲狀腺炎 (具有短暫性甲狀腺功能亢進症的疼痛性甲狀腺腫)、無痛性甲狀腺炎 (具有短暫性甲狀腺功能亢進症的無痛性甲狀腺腫，最常見於產後無痛性甲狀腺腫大)，偽裝攝入甲狀腺激素，酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, 例如 axitinib, sorafenib, sunitinib), alemtuzumab 單抗免疫治療 (alemtuzumab 是一種用於治療多發性硬化症患者的 anti-CD52 monoclonal antibody 單克隆抗體)¹⁶。另外，促甲狀腺激素誘發甲狀腺功能亢進症是極為罕見的。

二、遺傳易感性¹⁸

葛瑞夫氏症的出現和後續進展受遺傳的影響很大。遺傳因素的作用已被證明於其他自體免疫性疾病的患者家屬成員發病率會增加，例

如橋本氏症、胰島素依賴型糖尿病 (第一型)、腹腔疾病 (celiac disease), Addison 症和惡性貧血¹⁹。此外，自體抗體對抗內分泌組織，特別是甲狀腺抗體，胃黏膜壁細胞抗體和在一些家庭中的內在因子自體抗體，表明遺傳性影響的重要性。同級的風險增加顯示在高同級復發風險 (λ_s) 達 11.6 倍²⁰。此外，同卵雙胞胎比異卵雙胞胎有較高的一致性為甲狀腺功能亢進症，儘管 B 細胞和 T 細胞 V 基因的重排導致的同卵雙胞胎的免疫曲目 (immune repertoires) 不同²¹，因此牽連到非 V 基因在易感性的重要關係。事實上，還有證據顯示，對於甲狀腺自體抗體的發展似乎是連結到細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4 基因 (*CTLA4*) 染色體顯性性狀的傾向²²。因為有大量的這種基因，可能有助於葛雷夫氏症的易感性，一種多基因或複雜的遺傳性疾病。然而，到目前為止，這些基因和基因區域僅提供一小部分可以計算的遺傳易感性，所以還有很多地方需要進一步理解。還有一個長久已知並經過許多調查研究與 HLA 基因區域有關 (例如，在白種人中 HLA-DR3 和 *DQA10501* 的單倍型的頻率增加)²³。HLA 區域提供了大約 5% 的葛瑞夫茲氏症遺傳易感性並且風險可增加兩至四倍^{24,25}。在 HLA 和 *CTLA4* 之後的其他非特異性的遺傳易感性基因，包括淋巴酪氨酸磷酸酶的基因 (*PTPN22*)，訊息傳遞分子 CD40、白細胞介素 -2 受體 α 和 orphan Fc 受體 L3，這些都可能涉及提供背景自身免疫易感性。此外，大量的全基因組關聯研究 (GWAS) 也有定位於其他部位，但很多觀察研究意見有差異需要進一步確認^{26,27}。目前特別感興趣之處，為在甲狀腺特定遺傳易感性研究中，發現 Tg 基因和 *TSHR* 基因多型態性有一小部分的影響，只有後者與葛瑞夫茲氏症相關聯²⁸。

三、診斷

(一) 臨床表現

症狀包括無法耐熱、體重減輕、虛弱、心悸、月經稀少和焦慮。在年長患者中，甲狀腺功能亢進症可能只有出現心房纖維顫動、心衰竭、虛弱或體重減輕，及高度懷疑時需要做出診斷。

(二)體格檢查

徵兆包括輕快腱反射、細震顫、近端肌無力、瞪眼，眼瞼滯後。心臟異常可能是明顯的，包括竇性心動過速、心房纖維顫動和冠狀動脈硬化性心臟病或心衰竭惡化。甲狀腺功能亢進症的鑑別診斷關鍵如表二所示⁴，其中包括：存在眼球突出或脛前粘液水腫，僅見於葛瑞夫茲氏症（儘管很多甲狀腺功能亢進症病人缺乏這些跡象）；瀰漫性的無痛性甲狀腺腫，符合葛瑞夫茲氏症或無痛性甲狀腺炎；最近一次懷孕，頸部疼痛，或近期的碘治療，表示是非葛瑞夫茲氏症原因造成的疾病。

(三)檢查測試

1. 在罕見的情況下，需要做 24 小時放射性碘攝取 (RAIU) 來區分 Graves 病或毒性多發性甲狀腺結節（其 RAIU 是高攝取的）和產後甲狀腺炎、碘引起的甲狀腺功能亢進症或人為造成的甲狀腺功能亢進症（其 RAIU 攝取是非常低的）。

2. 在疑似甲狀腺功能亢進時，血漿 TSH 是最佳的初始診斷測試。

(1) TSH 值 > 0.1 uU/mL，排除臨床甲狀腺功能亢進症。如果血漿 TSH 是 < 0.1 uU/mL，血漿游離 T4 應測量以確定甲狀腺功能亢進症的嚴重程度和作為治療的基準。如果血漿游離 T4 升高，就可以確定臨床甲狀腺功能亢進症的診斷。

(2) 如果血漿 TSH 是 < 0.1 uU/mL，但游離 T4 是正常的，則病人可能有血漿 T3 單獨升高引起的臨床甲狀腺功能亢進症；並應在這種情況下測定血漿 T3。

(3) 非常輕度（或亞臨床）的甲狀腺功能亢進症可能會抑制 TSH 到 < 0.1 uU/mL，因此單獨抑制 TSH 無法確認症狀是由於甲狀腺功能亢進症所引起的。

(4) TSH 被抑制也可能發生在嚴重的非甲狀腺疾病患者身上。

四、治療

某些形式的甲狀腺功能亢進症（亞急性或

表二：甲狀腺功能亢進症的鑑別診斷

甲狀腺腫的型態	診斷
瀰漫性的無痛性甲狀腺腫	Graves 病或無痛性甲狀腺炎
多發性甲狀腺結節	毒性多發性結節甲狀腺腫
單一甲狀腺結節	毒性甲狀腺腺瘤
疼痛性甲狀腺腫	亞急性甲狀腺炎
正常的甲狀腺	Graves 病，無痛性甲狀腺炎，或偽裝攝入甲狀腺激素

產後甲狀腺炎)是短暫的並只需要症狀治療。 β -腎上腺素拮抗劑（例如 atenolol 每天 25-100 毫克）可緩解甲狀腺功能亢進症的症狀，如心悸、震顫、和焦慮，直到甲狀腺功能亢進症由最後的治療方法控制住或直到短暫的甲狀腺功能亢進症消退。調整劑量以減輕症狀和心跳過速；當甲狀腺功能亢進症控制住時，就可以逐漸減少劑量。有三種方法可用於最後的治療方法（其中沒有任何一種方法可以迅速控制甲狀腺功能亢進症）：RAI，thionamides 硫代醯胺，和甲狀腺次全切除術¹⁷。在治療期間，可以靠臨床評估和測量血漿游離 T4 來追蹤病人。血漿 TSH 在評估治療的初步反應毫無用處，因為它仍然受到抑制直到患者甲狀腺功能變得正常以後。無論使用何種治療，所有甲狀腺機能亢進症的患者都需要終身追蹤甲狀腺功能亢進是否復發或發生甲狀腺功能低下症。

(一)確定性治療方法的選擇

在美國，RAI 治療幾乎是所有葛瑞夫茲氏症的首選治療⁴。它是既簡單又有效，但不能用於妊娠婦女。甲狀腺功能亢進症的懷孕婦女在第一孕期應該以 propylthiouracil (PTU) 治療，第二、三孕期應該以 methimazole (MMI) 治療⁴。Thionamides 類藥物只能在少於一半葛瑞夫茲氏症患者達到長期控制的效果⁴，且他們之中少數人有發生危及生命副作用的風險。那些拒絕接受 RAI 治療和經過 thionamide 類藥物治療後復發或有副作用的患者，應該接受甲狀腺切除術。其他原因引起的甲狀腺功能亢進症，如毒性多結節性甲狀腺腫 (MNG) 和毒性腺瘤應該以

RAI 治療 (但妊娠除外)。甲狀腺炎引起的暫時性甲狀腺功能亢進症應根據症狀使用 atenolol 治療。碘引起的甲狀腺功能亢進症則用 thionamide 藥物與 atenolol 治療直到病人甲狀腺功能恢復正常。雖然有研究報告主張部分 amiodarone 引起的甲狀腺功能亢進症的一些患者可以使用 glucocorticoid 糖皮質激素治療，但是幾乎所有 amiodarone-induced 的甲狀腺功能亢進症患者對於 thionamide 療法的反應都十分良好²⁹。

(二) RAI 治療 (碘 131)

90% 的患者，單次劑量就可以永久控制甲狀腺功能亢進症，如果必要可以進一步再給予其他劑量。有可能生育的婦女在接受治療之前，應立即進行懷孕測試。通常會測量 24 小時 RAIU 以計算劑量。Thionamide 藥物會干擾 RAI 治療，應在治療前停藥至少 3 天⁴。如果已給予碘治療 (如 lugol's solution)，為了讓 RAI 可以被甲狀腺攝取，應該在 RAI 治療前先停用碘治療至少 2 週以上⁴。大多數葛瑞夫茲氏症患者以 8-10 mCi 治療，而毒性多結節性甲狀腺腫需要更高的劑量。後續追蹤通常需要幾個月才能恢復正常的甲狀腺功能。患者應每 4-6 週追蹤一次臨床症狀和血漿游離 T4 值。如果甲狀腺功能穩定維持在正常範圍之內，追蹤間隔也可以逐漸增加至每年一次。如果有甲狀腺功能低下症的症狀，就要開始給予甲狀腺素治療。如果有症狀的甲狀腺功能亢進症在 6 個月後仍然存在，請重複 RAI 治療。副作用方面在第一年度內部分患者會發生甲狀腺功能低下症，此後每年大約以 3% 的速度繼續發生。由於儲存的激素被釋放，在治療後的前 2 週可能發生血漿 T4 略有上升。這種表現只有在嚴重的心臟疾病患者需要特別注意，因為可能會因此惡化。這類患者應該使用 thionamide 藥物治療以恢復甲狀腺功能，並在 RAI 治療前先消耗完儲存的激素。尚無令人信服的證據顯示 RAI 治療對葛瑞夫茲氏症眼病變的病程有重大影響⁴。它並沒有增加惡性腫瘤的風險或導致 RAI 治療後懷孕婦女的小孩先天性異常⁴，但是建議 RAI 治療後 6 個月內不要懷孕。

(三) Thionamides 藥物治療

Methimazole 和 PTU 抑制甲狀腺激素的合成 (另一種藥物 carbimazole 在體內可以迅速變成 methimazole)。PTU 也抑制甲狀腺外 T4 形成 T3 的去碘化作用。一旦甲狀腺激素儲存量用完 (幾個星期至幾個月後)，T4 值就會降低。這類藥物並沒有對甲狀腺功能有永久性的影響。在大多數葛瑞夫茲氏症患者的治療過程中，甲狀腺功能亢進症在停止治療後 6 個月內就易再復發^{4,30}。Thionamide 治療過程中約有三分之一的葛瑞夫茲氏症患者會自發性緩解，此類病人可能不需要其他治療⁴。輕微、近期發作的甲狀腺功能亢進症和較小的甲狀腺腫病人，比較可能發生緩解。因為 methimazole 安全性較佳，除了在特定情況下，應代替 PTU 優先使用。在開始治療之前，必須警告病人副作用和注意事項。通常起始劑量是每天口服 methimazole 10-40 毫克或每天三次口服 PTU 100-200 毫克；較高的起始劑量可以用於重度甲狀腺功能亢進症。甲狀腺功能恢復正常需要幾個月之久。可以每 4 週評估一次病人的臨床症狀和血漿游離 T4。如果血漿游離 T4 值在 4-8 週後仍未下降，則應增加劑量。劑量可能每天口服 methimazole 60 毫克或每天四次口服 PTU 300 毫克。一旦游離 T4 值下降至正常，則調整劑量以維持血漿游離 T4 值在正常範圍內。最佳的治療持續時間並無共識，但通常使用 6 個月至 2 年。病人必須仔細監測以防停止用藥後復發的甲狀腺功能亢進症。副作用最有可能發生在治療的前幾個月內。輕微的副作用包括皮疹、蕁麻疹、發熱、關節痛和暫時性白血球低下症。顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis) 發生在 0.3% 的 thionamide 治療的患者。其他危及生命的副作用包括肝炎、血管炎和藥源性紅斑性狼瘡。這些併發症通常在及時停止用藥後緩解。必須提醒患者如果發生黃疸或顆粒性白血球缺乏症的症狀 (例如，發燒、發冷、喉嚨痛) 時應立即停止這種藥物，並及時聯繫他們的醫生做進一步評估。例行性監測白血球數目 (WBC) 並無法偵測突然發生的顆粒性白血球缺乏症。

(四) 甲狀腺次全切除手術

此手術提供大多數患者甲狀腺功能亢進症得到長期的控制。手術可能會誘發甲狀腺功能亢進症，在手術期間惡化，患者應該接受以下兩種方法之一來做手術前準備。給予 thionamide 類藥物直到病人接近甲狀腺功能正常。然後手術前 1-2 週添加過飽和碘化鉀 (SSKI)，每天兩次口服 40-80 毫克 (一至兩滴)。這兩種藥物都是在術後停用。手術前 1-2 週開始每天使用 atenolol 50-100 毫克。如果有必要可以增加劑量以控制休息心率低於 90 bpm 並持續使用到手術後 5-7 天。

手術後 4-6 週應追蹤臨床症狀與血漿游離 T4、TSH。如果甲狀腺功能正常，病人應該在 3 至 6 個月後各追蹤一次，然後每年追蹤一次。如果出現有症狀的甲狀腺功能低下症，則開始使用甲狀腺素治療。甲狀腺次全切除手術後的輕微甲狀腺功能低下可能是暫時性的，而無症狀的病人可以進一步觀察 4 到 6 週以判定甲狀腺功能低下症是否自然緩解。有 3-7% 的患者甲狀腺功能亢進症仍然存在或復發。甲狀腺切除術的併發症包括甲狀腺功能低下症 (30-50%) 和副甲狀腺功能低下症 (3%)。少見的併發症包括喉返神經損傷造成永久性聲帶麻痺，和手術時期死亡。這些併發症的發生率和外科醫生的經驗相關。

Graves' orbitopathy (葛瑞夫茲氏眼病變)

葛瑞夫茲氏眼病變的處理決定於兩項重要的臨床評估，嚴重度和活動度³¹。眼病變的嚴重程度如何定義，目前沒有一定的定論，而比較傾向由視神經病變、複視以及凸眼這三項症狀來評估眼病變的嚴重程度³²。至於如何去評估眼病變的活動度呢？Mourits 曾提出臨床活動分數 (clinical activity score, CAS)³³，其中包含十項，每項各算一分：1. 眼球或眼球後有壓痛感；2. 眼球向上、向旁、向下看時有疼痛感；3. 眼皮紅；4. 結膜泛紅；5. 結膜積水；6. 眼內皆腫；7. 眼皮腫；8. 最近 1 至 3 個月眼凸增加 2mm 以上；9. 最近 1 至 3 個月視力減退；10. 最

近 1 至 3 個月眼球活動程度減少 5 度以上。CAS 越高則代表活動性可能越強。我們由眼病變的自然病史知道，不嚴重的眼病變大部分會自然痊癒，所以臨床上對於輕微的眼病變只給予症狀治療；對於嚴重的眼病變才會積極地加以治療。而根據目前對於眼病變自然病史的瞭解，我們發現眼病變的嚴重度和活動度是不同步的；眼病變一開始嚴重度和活動度都高，之後當活動度下降時，眼病變的各種症狀卻尚未完全恢復，故嚴重度尚高。所以一個病人可能有嚴重的眼病變，但疾病的活動度卻相當的低。活動度高的眼病變給予積極的藥物治療，效果相當不錯；相對地，活動度低的眼病變如果給予積極的藥物治療，效果不好，而且還要承擔藥物副作用的危險，所以最好開刀治療。評估眼病變的活動度對於我們決定用何種方式來治療眼病變相當有幫助；Mourits 發現 CAS 大於等於 4 分以上，對藥物治療的反應不錯³²。

使用碘 131 治療甲亢患者時引起的眼病變發作風險在不吸煙者約佔 6%，吸煙者佔 23%¹⁶。葛瑞夫茲氏眼病變也可以因為接受 thiazolidinediones 治療 (如 pioglitazone 和 rosiglitazone) 而加重；這些口服抗糖尿病藥物應該避免使用於葛瑞夫茲氏症患者。在硒 (selenium) 缺乏的地區，輕度的葛瑞夫茲氏眼病變患者可以服用硒 (selenium) 100 微克每天口服兩次，可能會延緩其進展^{16,34,35}。急性、漸進性眼球突出時，開始迅速給予靜脈注射 methylprednisolone，效果優於口服 prednisone，可能是因為病人的遵從耐受性改善的關係。Methylprednisolone 是靜脈脈衝注射給予，每週 500 毫克，持續 6 週，然後減為每週 250 毫克，持續 6 週。如果選擇口服 prednisone 治療，必須及時給予每日劑量 40-60 毫克，在幾個星期內逐漸減少用量。若有視神經壓迫時使用口服 prednisone 高初始劑量每天 80-120 毫克。Prednisone 在不吸煙者可以緩解急性眼症狀 64%，而在吸煙者只有緩解 14%³⁶。世界上最早使用 somatostatin analog，octreotide 來治療眼病變的是台大張天鈞教授³⁷。後來陸陸續續有許多研究發現 octreotide 治療眼病變效果

的確不錯，但是比起類固醇的話就比較差。而且這些研究的病人數太少，所以未來還需要更大型的研究來證實 octreotide 的效果。而 somatostatin analog 治療眼病變的病理機轉，可能是 octreotide 和浸潤在眼球後的 T- 淋巴球相結合，抑制 T- 淋巴球釋放 cytokines，而使得纖維母細胞不會大量生產 glycosaminoglycans (GAG)。另外 octreotide 也可以抑制眼球 IGF-1 的產生，而減少 GAG 的製造，因此有治療效果。而 octreotide 的缺點是半衰期短，必須每天施打三次，所以目前已經有長效型的 octreotide 上市；另一個缺點就是價格昂貴。

糖皮質激素抵抗的急性葛瑞夫茲氏眼病變患者也可以使用 rituximab 單抗治療^{16,35}。可由後眼窩注射 rituximab，以減低全身的毒性副作用¹⁶。推薦的劑量是後眼窩注射 rituximab 每週 10 毫克到受影響的眼睛持續 1 個月，隨後中斷 1 個月，然後另一系列的四次每週注射 10 毫克¹⁶，也可以靜脈注射 rituximab 每兩週 1000 毫克共兩次³⁵。持續惡化的活動性眼球突出可施以球後放射治療，使用超高壓直線加速器 (4-6 MeV) 傳輸 20 Gy 到眼外肌超過 2 個星期以上，避免照射到角膜和晶狀體，同時給予高劑量 prednisone。球後放射治療會有良好反應的患者包括那些有急性炎症，最近突眼 (少於 6 個月) 或視神經壓迫的跡象。慢性眼球突出和眼外肌病變患者的反應不太好。球後輻射不會引起白內障或腫瘤；但是，它可以導致輻射誘導的視網膜病變 (通常是亞臨床性的)，約 5% 的患者；總體來看，主要發生在糖尿病患者。若情況嚴重，眼眶減壓術手術可能保存視力，雖然複視通常術後仍然存在。一般眼睛防護措施包括戴眼鏡來保護突出的眼睛和在睡眠期間使用編帶關閉眼瞼，如果角膜乾燥是一個問題的話。Methylcellulose drops 和 gels ("人工淚液") 也可有助益。眼瞼或皆修補術可以保護角膜，提供改進外觀。必須同時治療甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症^{16,34}。

特殊考量

亞臨床甲狀腺功能亢進症³⁸是出現在當血

漿 TSH 壓低至 < 0.1 uU/mL，但病人並沒有肯定是甲狀腺功能亢進症引起的症狀並且血漿游離 T4 和 T3 值是正常的。亞臨床甲狀腺功能亢進症一般自發性消退。大多數患者不治療仍然穩定。血清 TSH 通常在 2 年內回復到正常。大多數病人並沒有加速的骨質流失。然而，如果基準骨密度顯示顯著的骨質量減少，骨密度測定可能需要定期檢查¹⁶。亞臨床甲狀腺功能亢進症在患者年齡超過 60 歲和那些患有心臟病的病人會增加心房纖維顫動的風險和停經後的婦女易患骨質疏鬆症；這些患者需要接受治療。無症狀的年輕患者若有輕度葛瑞夫茲氏症可以觀察甲狀腺功能亢進症的自發性緩解或症狀出現或血漿游離 T4 值增加到需要接受治療。當甲狀腺功能亢進症加劇了心衰竭或急性冠心病症候群和少數的病人有重度甲亢伴有發燒和譫妄時 (有時稱為甲狀腺風暴 thyroid storm)，緊急治療是必要的。此時應深入積極治療伴發的疾病，並且應在開始治療之前抽血檢查 (血清 TSH 和游離 T4) 並立即給予每六個小時口服 PTU 300 毫克或 methimazole 每天 60 毫克。在給予第一劑 PTU 的一個小時後，應開始使用碘化物 (SSKI，每十二個小時口服兩滴一天 500 毫克) 以抑制甲狀腺激素的快速分泌。心絞痛或心肌梗塞的患者，應每六個小時口服給予 propranolol 40 毫克 (或等劑量靜脈注射)，並應調整劑量以防止心搏過速。 β -腎上腺素拮抗劑可能使一些心衰竭和顯著性心搏過速的患者受益，但可能更進一步惡化左心室收縮功能。在臨床有心衰竭的患者，此藥應該只在可小心監測左心室功能的情況下使用。Hydrocortisone 每六個小時口服 50 毫克並隨著病情改善減藥。避免使用 aspirin，因為它會干擾 T4 和 TBG 的結合，造成血漿游離 T4 升高¹⁶。應每 4-6 天測量一次血漿游離 T4，當游離 T4 接近正常範圍內時，PTU 和碘的劑量應逐漸減小。RAI 治療應安排在停止碘治療 2-4 週後。

懷孕婦女的甲狀腺功能亢進症

如果懷疑有甲狀腺功能亢進症，應測定血漿 TSH。血漿 TSH 在懷孕早期會下降，但

很少 $< 0.1 \text{ uU/mL}$ ³⁹。如果 $\text{TSH} < 0.1 \text{ uU/mL}$ ，應測定血漿游離 T4 以確定診斷。RAI 治療在懷孕期間是禁忌，因此患者在第一孕期應該以 propylthiouracil (PTU) 治療，第二、三孕期改以 methimazole (MMI) 治療，因為與某些先天性的缺陷有關⁴。應每 4 週調整劑量以維持血漿游離 T4 接近正常範圍的上限值以避免胎兒甲狀腺功能低下症。在懷孕的後期階段通常所需要的劑量會減少。在等待 PTU 發揮作用的期間可以每日口服 atenolol 25-50 毫克來緩解症狀。胎兒和新生兒應小心監測甲狀腺功能亢進症。在懷孕第三期應測定孕婦血漿的甲狀腺促進免疫球蛋白 (thyroid-stimulating immunoglobulin) 以評估這種風險⁴。

多結節性甲狀腺腫合併甲狀腺機能亢進的治療

毒性多結節甲狀腺腫又稱 Plummer's disease，與葛瑞夫茲氏症 (Graves' disease) 機轉不同，抗甲狀腺藥物也無法自然緩解機能亢進的現象⁴⁰。通常利用藥物短時間控制甲狀腺機能亢進後，須選擇放射性碘或手術治療，唯有極少數年紀非常大的患者，可以考慮終生服用抗甲狀腺藥物治療⁴¹。

甲狀腺分泌異常與碘的攝取建議⁴²

碘是人體必需營養素，但台灣民眾尿碘濃度偏低比率高達 51.2%。民眾無法由天然飲食獲得足夠的碘，將造成胎兒智能受損及甲狀腺肥大等。國民健康署提案，經衛生福利部「食品衛生安全與營養諮議會」通過，於 104 年 12 月 7 日修正「食品添加物使用範圍及限量暨規格標準」，將添加在食鹽中之營養添加劑碘化鉀及碘酸鉀之添加濃度，自原 12 ~ 20 毫克 / 公斤調升至 20 ~ 33 毫克 / 公斤，以利民眾健康獲得保障。依照世界衛生組織 (WHO) 的建議：成年人一天的碘攝取量應為 150 微克 (μg)；青少年時期約 120 微克 / 日；懷孕婦女需增加至 200 微克 / 日；哺乳階段為另外供應給嬰兒所需，更要增到 250 微克 / 日⁴³。

一、甲狀腺機能亢進

進行藥物與放射性原子碘治療期間，配合給予低碘飲食。治療結束後，碘的攝取量建議與一般人相同，攝取不足反而可能造成甲狀腺功能低下的問題。因基礎代謝率升高，體內營養素的消耗會增加，應該攝取足夠的熱量與高蛋白質食物，並適量補充維他命及礦物質⁴²。

二、甲狀腺功能低下

依據每日飲食建議，由食物中攝取足夠的碘，並選用加碘食鹽。病人往往會有高脂血症及便秘問題，飲食應減少脂肪攝取、控制體重、注意膳食纖維及充足的水份攝取⁴²。

三、需要給予低碘飲食 (碘攝取量控制在每天低於 100 微克) 的對象

(一) 葛瑞夫茲氏症：自體免疫功能異常造成的甲狀腺機能亢進症，治療期間配合給予低碘飲食。

(二) 橋本氏甲狀腺炎：橋本氏甲狀腺炎是一種自體免疫疾病，初期甲狀腺功能可能是正常，但會緩慢出現甲狀腺功能低下的狀況，低碘飲食可降低病人甲狀腺腫，防止病程進展成甲狀腺功能低下。

(三) 放射性原子碘治療或檢查：治療甲狀腺功能亢進症及橋本氏甲狀腺炎，甲狀腺癌手術後的持續放射性原子碘治療，甲狀腺癌病人追蹤時，進行全身性原子碘掃描檢查時，低碘飲食的目的是減少身體儲存的碘，以幫助放射性原子碘掃描及治療的功效，持續時間約為治療前後各兩週⁴²。

結語

甲狀腺功能低下的病人會有心跳慢、便秘、怕冷、體重增加等症狀；甲狀腺機能亢進的病人則常以心悸、焦慮、手抖、怕熱、體重減輕等症狀表現。臨床上以病史及理學檢查可以推測病人之甲狀腺功能，再佐以 TSH、free T4 或 T4、T3 以確定診斷。原發性甲狀腺功能低下的原因，包括慢性自體免疫性甲狀腺炎、醫源性 (甲狀腺手術切除、放射性碘治療、藥

物)、先天性甲狀腺發育不全或功能不足等。治療的原則是補充甲狀腺素至功能正常。對於年紀大的病人,須以小劑量開始,再逐步調昇劑量。甲狀腺功能低下若未適當治療,可能造成黏液水腫性昏迷,除針對誘發因素治療外,應立即給予適當的輸液及維持呼吸、血壓及體溫等支持性治療,並補充甲狀腺素及類固醇。甲狀腺功能亢進的原因,包括葛瑞夫茲氏病、毒性甲狀腺結節腫、毒性多發性甲狀腺結節腫等。其治療方式包括抗甲狀腺藥物、手術、放射性碘。臨床上常使用的 thionamides 抗甲狀腺藥物,如 carbimazole、methimazole、propylthiouracil (PTU) 可經由抑制碘有機化、抑制 iodotyrosine 相結合成為甲狀腺素、抑制 T4 轉變成 T3 (PTU) 等機轉以使甲狀腺功能恢復正常,治療時應注意某些病人可能會有皮膚過敏或白血球低下等副作用。使用抗甲狀腺藥物治療,應追蹤甲狀腺功能並逐漸調整劑量,以免過度治療造成甲狀腺功能低下。以手術或放射性碘治療,仍需追蹤是否有再發甲狀腺功能亢進或造成永久性的甲狀腺功能低下。甲狀腺功能亢進未適當治療,可能造成甲狀腺風暴,此時除治療誘發因素(如感染)外,需以 Lugol's solution、 β -blockers、thionamide、類固醇等治療。診斷亞臨床甲狀腺機能低下症者,可進一步檢驗其血清中甲狀腺自體抗體(主要為 anti-TPO Ab)。若患者具甲狀腺自體抗體,則進展至甲狀腺機能低下症的可能性較高。甲狀腺素補充是否對整體預後,如死亡率的減少有幫助,目前仍沒有定論。一般處置上可以參考其診斷時 TSH 值,若高於 10 IU/mL 可給予甲狀腺素補充;若 TSH 介於 10 IU/mL 與檢驗正常值上限,但 anti-TPO Ab 陽性,也可考慮給予甲狀腺素補充或定期追蹤甲狀腺功能。生育年齡的女性,若具有亞臨床甲狀腺機能低下症相關的危險因子,包括:自體免疫甲狀腺疾病、個人或家族過去有甲狀腺疾病史、第一型糖尿病、甲狀腺腫及過去曾經有自發性流產者,在計畫懷孕前或懷孕時可先作甲狀腺功能檢驗,以決定後續的處理。常規性的對所有人或沒有任何症狀者作甲狀腺功能檢測,目前並不建議⁴⁴。

參考文獻

1. 郝立智, 楊純宜, 潘潔慧, 楊志勻, 顧長生。亞臨床甲狀腺機能低下症的診斷和治療。當代醫學 2013; 40: 955-61。
2. 謝明玲。遠離甲狀腺功能亢進。天下雜誌 2009: 432。
3. 林孟婷。婦人「缺血性腦中風」竟因「甲狀腺」功能異常。自由時報 2015-08-14。
4. Clutter WE, Clutter. Endocrine Diseases: Disorders of The Thyroid Gland. In: Pavan Bhat, Alexandra Dretler, Mark Gdowski, Rajeev Ramgopal, Dominique Williams. The Washington Manual of Medical Therapeutics (Thirty-Fifth Editions) 2016; 24: 758-66.
5. Burman, KD, Wartofsky, L. Thyroid nodules. N Engl J Med 2015; 373: 2347-56.
6. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition) 2015; 13: 427-8.
7. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 536-9.
8. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. J Autoimmun 2008; 30: 58-62.
9. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 277-87.
10. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. Annu Rev Pathol 2014; 9: 147-56.
11. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. Identification of novel genetic loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. PLoS Genet 2014; 10: e1004123.
12. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. Clin Exp Immunol 2009; 156: 205-10.
13. Aversa T, Lombardo F, Corrias A, et al. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 2014; 24: 744-7.
14. 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. doi: 10.1210/jc.2011-803.
15. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. December 2014; 24: 1670-751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
16. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Disease of thyroid glands. Current Medical Diagnosis & Treatment 2017; 26: 1119-34.
17. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. The American Thyroid Association and American Association of Clinical

- Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011; 21: 593-646. doi:10.1089/thy.2010.0417.
18. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P and Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition)* 2015; 12: 378-9.
 19. Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 411-8.
 20. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 761-4.
 21. Brix TH, Christensen K, Holm NV, et al. A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 397-400.
 22. Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G, et al. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1687-93.
 23. Farid NR, Bear JC. The human major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocr Rev* 1981; 2: 50-86.
 24. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion ES, et al. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 1. Selected immunoregulatory genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1580-4.
 25. Ban Y, Concepcion ES, Villanueva R, et al. Analysis of immune regulatory genes in familial and sporadic Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4562-8.
 26. Chu X, Pan CM, Zhao SX, et al. A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease. *Nat Genet* 2011; 43: 897-901.
 27. Zhao SX, Xue LQ, Liu W, et al. Robust evidence for five new Graves'disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 3347-62.
 28. Tomer Y, Greenberg D. The thyroglobulin gene as the first thyroids-specific susceptibility gene for autoimmune thyroid disease. *Trends Mol Med* 2004; 10: 306-8.
 29. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275-7.
 30. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-75.
 31. 鍾岳樺, 游新, 吳達仁。葛瑞夫茲氏眼病變。內科學誌 2002; 13: 79。
 32. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168.
 33. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9.
 34. 郝立智, 鄭宏祺, 李尹暘。葛瑞夫茲氏眼病變的致病機轉和治療。當代醫學 2011; 38: 898-905。
 35. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26. 10.1159/000443828
 36. Wei Zhu, Lei Ye, Liyun Shen, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1999-2007. [PMID: 24606088]
 37. Chang TC, Kao SC, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Br Med J* 1992; 304: 1444.
 38. Wartofsky L. Management of subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 59-61.
 39. Krajewski DA, Burman KD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 739.
 40. Derwahl M, Studer H. Multinodular goitre: much more to it than simply iodine deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 577-600.
 41. 鄭世平, 楊圳隆, 李居仁, 簡銘男。多結節性甲狀腺腫的致病機轉與治療。台灣醫界 2009; 52: 8-10。
 42. 楊蕙萍, 賴秀怡, 李蕙蓉。碘與甲狀腺的關係。國泰醫療財團法人國泰綜合醫院國泰醫訊 2014; 87: 1-4。
 43. 陳國寶。碘與甲狀腺。東元綜合醫院電子報 2012; 127: 1。
 44. 梁怡鈴, 莊明哲, 洪皓彰, 歐弘毅, 吳達仁。亞臨床甲狀腺低能症。內科學誌 2010; 21: 1。

New Advances of Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction

Lyh-Jyh Hao^{1,9}, Ya-Hsuan Lin¹, Ming-Der Shi^{2,9}, Nai-Wen Chang³, Ming-Jui Wu⁴, Chang-Sheng Ku⁵, Yin-Yang Lee^{6,9}, Jue-Long Wang^{7,9}, and Chwen-Yi Yang^{8,*}

¹Department of Endocrinology and Metabolism, ²Department of Pathology and Laboratory Medicine, ³Department of Nutrition, ⁴Department of Nephrology, ⁵Department of Cardiology, ⁶Department of Ophthalmopathy, ⁷Department of Administration, Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch, Tainan; ⁸Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center; ⁹Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan

Dysfunction of thyroid hormone may affect our metabolism. Patients who have hypothyroidism may have symptoms like slow heart rate, constipation, cold intolerance, and increase of body weight, etc. However, palpitation, anxiety, restlessness, heat intolerance, and body weight loss may be seen in patients with hyperthyroidism. We could make the diagnosis according to the thyroid function test, such as thyroid stimulating hormone (TSH), free T4, T4, or T3, and autoantibodies after we reviewed the patient's history and performed the physical examination. The causes of primary hypothyroidism included autoimmune thyroiditis, iatrogenic (thyroidectomy, I-131 ablation, or medication for treatment of hyperthyroidism), or congenital disease, etc. The treatment of hypothyroidism was daily use of the synthetic thyroid hormone levothyroxine, with low dose in the elder patients. Myxedema coma, a life-threatening condition is the result of long-term, undiagnosed hypothyroidism. Graves' disease, toxic adenoma, or toxic multinodular goiter (Plummer's disease) can cause hyperthyroidism. Treatment of hyperthyroidism included anti-thyroid drugs (thionamides, such as carbimazole, methimazole, or propylthiouracil), surgery, or radioactive iodine. Thyroid storm may be seen in the patients without adequate treatment of hyperthyroidism and we should look for the precipitating factors and provide aggressive management. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 352-365)