

結節性甲狀腺疾病的處理

台大醫院內科 張天鈞

甲狀腺結節腫在台灣是相當常見的疾病，它可以是單一的結節，也可是多發性結節。

甲狀腺結節腫的原因

引起甲狀腺結節腫的原因很多，在台灣，過去食鹽未加碘，而且食物中也缺乏碘時，在學童的調查，甲狀腺腫的比率可以高到 21.6%，在食鹽加碘後，則降至 4.3%。根據筆者的調查，目前丘陵地區有的仍超過 10%，但平原且飲用自來水的地區則降至 5% 以下。台灣甲狀腺腫與水質中的致腫物，特別是腐植物質，有密切的關係^{1,2}。

通常致腫物可以妨礙甲狀腺荷爾蒙的形成，因此甲促素（TSH）上升，刺激甲狀腺腫大。有的致腫物則可直接刺激甲狀腺。甲狀腺長久受到刺激，最初是瀰漫性增生，久而久之會出現腺瘤樣變化，這時甲狀腺裡面會漸呈多樣性，有的濾泡增生，有的濾泡則有很多膠體，呈休息狀態，然後裡面可以血管破裂出血，形成囊腫，繼而纖維化、鈣化。有些則形成自主性結節，若再給予碘，可能出現 Jod-Basedow phenomenon，意即給予碘後出現甲狀腺機能亢進。

除了缺碘，或食物或水中致腫物可以產生甲狀腺腫以外，甲狀腺發炎亦是造成甲狀腺腫的原因。與自體免疫有關的慢性發炎（橋本氏甲狀腺炎）是最常見的，可是這時通常是兩側腫大，結節不一定清楚。亞急性甲狀腺炎可出現單側結節性腫大，它與濾過性病毒感染有關。急性化膿性甲狀腺炎呈現單側甲狀腺腫，與細菌感染有關，通常是因為有瘻管從梨狀竇（pyriform sinus）與甲狀腺相通，或是免疫力降低，例如糖尿病。

良性或惡性甲狀腺腫瘤亦是造成甲狀腺結節腫的原因。良性的甲狀腺腫瘤以濾泡腺瘤為主，惡性腫瘤則以乳突癌最多，濾泡癌、髓質癌、淋巴瘤較少，而未分化癌亦少。此外別處的腫瘤也可能轉移至甲狀腺。

由病史和身體檢查做鑑別診斷

病人突然發現甲狀腺單側腫大起來，可能有輕微疼痛，也可能沒有，觸診時摸到硬而平滑的球形或卵形結節，通常是出血性囊腫。

如果兩星期前有感冒的病史，然後有發燒、倦怠、頸部出現硬的條狀結節併有壓痛的現象，則可能是亞急性甲狀腺炎。如果病人發燒、頸部疼痛且皮膚紅腫，則以急性甲狀腺炎較有可能。

如果病人發現甲狀腺腫大已有一段時間，但並無其他症狀，觸診時摸到硬而表面有很多顆粒樣的結節，則以甲狀腺乳突癌最有可能。如果在年紀較大的人出現迅速增大的甲狀腺腫大，且表面皮膚變紅，有或沒有發燒，則要考慮為分化癌。如果過去有橋本氏甲狀腺炎，但甲狀腺最近突然迅速腫大，則要考慮淋巴瘤。

由實驗室檢查做鑑別診斷

在病史和身體檢查後，進一步可利用實驗室檢查來確定。甲狀腺超音波檢查合併細針吸引細胞學檢查是最重要的方法。甲狀腺超音波檢查通常比較不容易確定診斷，但可以提供影像學上的參考。囊腫的典型變化是圓而完全無回音，橋本氏甲狀腺炎是兩側對稱性低回音，與周邊的組織呈現明顯對比。亞急性發炎時有局部低回音，但低回音區與正常組織之界線又不那麼清楚。至於其他結節種之超音波變化，在乳突癌會呈現低回音、內部不均勻，有時有微小鈣化顆粒。此外，超音波也可以用來指出什麼地方有病變，導引細針吸引細胞學檢查。

細針吸引細胞學檢查是用左手第 2 及第 3 指固定甲狀腺結節，然後用右手持 20 CC 針筒接 22 號針頭，刺入結節，再回抽細胞入針頭內³。結節較大或觸摸很確定時，針頭比較能命中結節，如果無法準確觸摸，或結節內部分是囊腫，部分是實心，則在超音波導引下做細胞學檢查比較可能命中要抽的部分。

細胞學檢查時，吸出來的細胞噴在玻片上，再做成抹片，然後做劉氏染色，再置於顯微鏡下觀察。在膠體腫時，可以看到粉紅色或深藍色膠體片，濾泡細胞呈片狀，細胞核小，細胞質呈泡沫狀。在囊腫時，則會出現膠體吞噬細胞和紅血球。橋本氏甲狀腺炎可以看到不成熟的淋巴球，和何氏細胞（Hürthle cell）。亞急性甲狀腺炎時，主要看到變形退化之濾泡細胞及多核巨細胞^{4,5}。急性甲狀腺炎時，可以看到化膿細胞和吞噬細胞⁶。良性濾泡腺瘤可以看到大小一致的裸核聚集。何氏細胞瘤則可看到何氏細胞呈片。乳突癌時可以看到細胞片，核大，核質清楚，細胞界限清楚，呈菱形，細胞核內偶見細胞質封入體。此外可以看到多核巨細胞⁷。

濾泡癌時，細胞多，細胞核大，呈裸核聚集⁸。但事實上核小也不一定是良性。核大，特別是大小不一致，雖然惡性的機會較大，但也不一定絕對就是惡性。因此用細胞學檢查診斷濾泡癌，成績並不盡理想。最近有人主張染 galectin-3 可以區別良惡性。

髓質癌的細胞呈多形性變化，可以分成大而多核的細胞（polygonal cell），紡錘型細胞（spindle cell）及小而圓的細胞三種型態，因此診斷上也不難⁸。未分化癌可分巨細胞型及紡錘細胞型，但有時發炎、壞死，可以出現化膿一樣的變化，有很多白血球及吞噬細胞，與急性甲狀腺炎不易區別⁹。淋巴瘤時，以不成熟淋巴球為主，但有時不易與橋本氏甲狀腺炎分別，可以做粗針生檢¹⁰。轉移性癌，例如肺癌、乳癌、腎細胞癌、子宮頸癌等，都可以轉移至甲狀腺，其細胞型態與原發部位相似¹¹。

除了上述的檢查方法外，還有一些方法是有幫助的。紅血球沈降速率（ESR）在亞急性甲狀腺炎時會明顯上升，碘-131 攝取和掃瞄可以觀察結節攝取碘的情形，若會攝取，且周圍之甲狀腺組織不會攝取碘，則是毒性結節性甲狀腺腫，或已有自主性。在亞急性甲狀腺炎時，則幾乎不出現影像，碘的攝取也很少。甲狀腺抗體檢查可以幫助診斷橋本氏甲狀腺炎。甲狀腺功能檢查可以知道病人處於甲

狀腺正常功能、低下或亢進狀態，但無法由此知道甲狀腺是有發炎或良惡性。因此在鑑別診斷甲狀腺結節少用。腫瘤標記也是一種有用的檢查，通常利用抑鈣素（calcitonin）來診斷髓質癌。此外髓質癌病人，CEA 也可能上升。甲狀腺球蛋白雖然是甲狀腺濾泡癌及乳突癌的腫瘤標記，但葛瑞夫茲氏病、良性結節性甲狀腺腫、亞急性甲狀腺炎等也會上升，因此通常不用來做診斷，而是在手術並使用放射性碘去除甲狀腺組織後，拿來追蹤是否再發。頸部 X 光、胸部 X 光也可以用來觀察氣管受壓迫的情形，以及是否有胸內甲狀腺腫或轉移。

此外，由於分子生物學的進步，對髓質癌病人可以檢查看是否有 RET 原致癌基因突變，若有，可以進一步作家族成員基因篩檢，以瞭解誰會罹患髓質癌，以便及早治療^{12,13}。

治療

一、甲狀腺囊腫的處理方法

純粹性甲狀腺囊腫若的確沒有伴隨部分實心結節，可以用 18 號針頭抽掉血水，囊腫很快的變小¹⁴。通常在 7 次以內，70% 會得到理想的治療效果，不必開刀。

二、良性結節腫的處理方法

良性結節腫，或稱膠體腫，可以使用甲狀腺素，每日 125 μg 左右，做壓抑性治療。但效果通常不理想，可不再腫大，但不能保證變小。而且藥物不宜過量，以免造成婦女在停經後骨質疏鬆症惡化。若是單側單一結節，可考慮開刀，通常不易再發。

三、橋本氏甲狀腺炎的處理方法

通常使用甲狀腺素治療，有時可暫時添加低劑量之腎上腺皮質類固醇，效果更好。一般除伴隨惡性結節外，不建議開刀，以免甲狀腺機能低下。

四、亞急性甲狀腺炎

亞急性甲狀腺炎通常使用 NSAID（非皮質類固醇抗發炎藥物）來治療，若加上腎上腺皮質類固醇，效果在 24 小時內就會出現，病人的症狀會有明顯的改善，然後藥量漸減。一般需要 3 個月左右，但少數病人可能拖很久。

五、急性化膿性甲狀腺炎

除了一般症狀治療，如消炎止痛藥物的使用外，必須做細菌培養，選擇適當的抗生素。除此之外，如果是年輕人或小孩，通常有梨狀竇廔管，所以在發炎消退後吞服鉭劑，再做攝影確認，然後手術去掉廔管才不會再發。而年紀大的人，如果有糖尿病，也應一併治療。

六、甲狀腺乳突癌

在超音波檢查瞭解病變的範圍，再經細胞學檢查證實是乳突癌後，就可開刀治療。目前對甲狀腺乳突癌的治療觀念已有改變，那就是並不需要每一個病人都要很徹底拿掉所有的甲狀腺，也不是每個人手術後都需要使用放射性碘。事實上，利用超音波檢查，若發現腫瘤只在單側，又沒有侵犯超過被膜，可以開刀做腫瘤側甲狀腺全葉切除，及對側近全葉切除，術後再服用甲狀腺素。

細胞學檢查也可以幫助預後診斷^{15,16}，與超音波檢查配合，作為手術範圍及術後是否用放射性碘治療之參考。細胞核大小變化不大，通常意指分化良好，再發率很少，因此也不必太過份的治療。保守性的手術通常就已足夠。如果腫瘤較大，已經侵犯被膜，手術無法完全去除，術後宜再使用高劑量的放射性碘將殘餘的甲狀腺組織去除。這時手術的方式為腫瘤側做完全甲狀腺切除術，對側做幾乎完全甲狀腺切除術，術後服用 30 mCi 之放射性碘，將殘餘甲狀腺組織去除。以後再給予甲狀腺素補充治療，每日約 125 μ g 至 200 μ g 左右。然後定期觸診，特別要注意淋巴腺腫大，及抽血測定甲狀腺球蛋白。若局部摸到結節，則做細胞學檢查。若甲狀腺球蛋白有上升的現象，則停掉甲狀腺素，一個月後再給予放射性碘，做全身掃描，查出轉移或復發之部位。如果有，能夠手術的就手術去掉，這是最有效的治療方法，如果無法手術就給予放射性碘治療。由於現在已有基因工程合成的 TSH 可以使用，若不能停用甲狀腺素，可以注射 TSH 0.9 mg，24 小時後再注射一次，再於 24 小時後服用放射性碘即可。

七、甲狀腺濾泡癌

甲狀腺濾泡癌容易攝取碘，也容易遠處轉移至肺、骨頭。有時濾泡癌很小，但已發生骨頭轉移，並因而發生骨折，所以處理的方式與甲狀腺乳突癌有點不同。手術時最好能在腫瘤側做全甲狀腺切除術，對側做幾乎全甲狀腺切除術，術後給予放射性碘做全身掃描。若已有被膜侵犯，無法完全切除，必須給予高劑量放射性碘治療，去除殘餘之甲狀腺組織，以後再給予甲狀腺素，並定期觸診和抽血檢查甲狀腺球蛋白。若復發，或甲狀腺球蛋白上升，處理方法同甲狀腺乳突癌。甲狀腺濾泡癌之預後比乳突癌稍差些。

八、甲狀腺髓質癌

甲狀腺髓質癌的治療方法為手術，且盡量要拿乾淨，因為它不會攝取放射性碘，不能期待術後用放射性碘治療。很重要的一點是診斷出甲狀腺髓質癌時不要立即叫病人開刀，要先注意是否有多發性內分泌腫瘤之可能（MEN，第二型）。因病人可能同時有嗜鉻細胞瘤（pheochromocytoma），如果不知道就去開刀，可能因手術中發生厲害的高血壓，而產生併發症。如果有嗜鉻細胞瘤，應先給予 phenoxybenzamine，輸注食鹽水，然後手術。此外，若病人白血球 DNA 檢查，發現有 RET 致癌基因突變，也應查其家族之基因，並檢查血清抑鈣素，及做甲狀腺超音波檢查和細胞學檢查。

手術以後，可用抑鈣素測定作為是否再發之指標。如果再發，以再次手術為較有效之選擇。

九、甲狀腺未分化癌

甲狀腺未分化癌若出現迅速腫大、皮膚變紅之現象，通常預後極差，一般在 2 至 6 個月內死亡。局部電療加上化學療法並無法期待會有多大的效果。真正能有效治療甲狀腺未分化癌的是在開刀治療甲狀腺乳突癌或良性結節腫時，發現部分是未分化癌，也因此得以完全去除，這樣在術後加上局部電療，就可以得到很好的治療效果。

十、甲狀腺淋巴瘤

局部電療加上化學療法可以得到最好的治療效果。手術是不必要的¹⁰。

病例示範

以下試舉幾例甲狀腺結節腫之處理方式，做為參考：

(1) 林先生 45 歲，有天早上醒來刮鬍子時，發現脖子腫起一塊，有點漲痛。經看醫生後，超音波檢查發現是囊腫，用針抽出 8 毫升之血水，腫塊就不見了，但抽完第二天又再大起來，但已不像最初那麼大。一星期後追蹤，結節已不明顯。

(2) 王太太 30 歲，幾星期前有感冒的現象，漸漸覺得脖子腫痛，特別是用手碰到時，而且輕微有發燒的現象。經看醫生後，超音波檢查發現局部有低回音之現象，而且低回音之部分正好是壓痛及甲狀腺腫的地方。抽血測紅血球沈降速率顯示很高，做放射性碘攝取與掃描，攝取率極低，掃描也只有淡淡的影像。細胞學檢查看到多核巨細胞及退化變形之濾泡細胞。在亞急性甲狀腺炎之診斷下給予 Prednisolone 每日三次，每次一粒。幾天以後，症狀好轉，以後漸減藥量，3 個月後完全停藥。

(3) 郭小姐 25 歲，從 3 個月前就摸到有頸部有一腫塊，除此之外無任何症狀。至醫院後，接受甲狀腺超音波及細胞學檢查。超音波看到一低回音，不均質且有許多小鈣化點之結節，直徑約 1.5 公分。細胞學檢查證實為乳突癌，於是做右葉甲狀腺切除術及左葉甲狀腺亞全切除術。病理報告顯示乳突癌並無被膜侵犯之現象。術後病人在門診追蹤三年，皆無復發之跡象。

(4) 陳太太 40 歲，有一妹妹因甲狀腺腫瘤接受手術治療，手術當中出現高血壓，結果發現甲狀腺腫瘤是髓質癌，腎上腺還有嗜鉻細胞瘤。於是陳太太也接受抽血檢查抑鈣素和 CEA，兩者均高。再經超音波和細胞學檢查，證明甲狀腺有髓質癌。此外，病人有血壓上升之現象，尿之 VMA 值升高，電腦斷層攝影和¹³¹I-MIBG 檢查，發現有一嗜鉻細胞瘤在右腎上腺。經給予 phenoxybenzamine 將血壓下降至正常，並給予生理食鹽水補充後，再手術除去嗜鉻細胞瘤。隨後又再去除甲狀腺髓質癌。以後的追蹤，病人沒有高血壓，抑鈣素、CEA 也都在正常值。後來再做全家族之 RET 致癌基因檢查。這是多發性內分泌腫瘤第二 A 型。

(5) 吳先生 60 歲，因背痛就診，神經科醫師檢查後發現脊椎骨有腫瘤侵犯之現象，切片檢查發現是甲狀腺濾泡癌。於是局部給予電療，但造成下半身癱瘓，於是轉至台大醫院處理。甲狀腺超音波及細胞學檢查發現有甲狀腺濾泡癌。經手術切除甲狀腺後，給予放射線碘 100 mCi，並做全身掃描，發現全身有多處骨頭轉移，包括頭蓋骨上可以看到放射性碘攝取，用手也可以摸到腫塊。以後再給予甲狀腺素補充治療。後來下肢的運動漸漸恢復，也可以走路，頭骨的腫塊也凹陷下去。出院後繼續在門診抽血追蹤甲狀腺球蛋白。

(6) 高太太 60 歲，已有甲狀腺腫多年，最近突然大得很快，有壓迫感，而且局部皮膚泛紅，漸漸出現發燒的現象，可以燒到 39°C 再退下來，然後又高上去。做超音波及細胞學檢查，發現腫瘤中央壞死，可以抽出 10 毫升之液體。在超音波導引下作實心部分之細胞學檢查，顯示為未分化癌，巨細胞型。不久病人有呼吸道阻塞之現象，雖做氣管切開並插管，但很快因咳血、呼吸困難死亡。這是甲狀腺未分化癌的典型病史。

參考文獻

1. Chang TC, Hong MC, Chen CJ. Higher prevalence of goiter in endemic area of blackfoot disease of Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 941-6.
2. Lai SC, Chang TC, Wu SI, Chen KT. Prevalence of goiters in school children residing in villages where underground water is used. *J Formos Med Assoc* 1992;91:970-5.
3. Chang TC. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid using Chinese brush-holding technique. *Acta Cytol* 1989; 33: 939-40.
4. Chang TC, Chen FW, Kou SH, et al. Diagnostic criterion of granulomatous thyroiditis by the needle aspiration cytopathology. *J Formos Med Assoc* 1983; 82: 496-502.
5. Lu CP, Chang TC, Wang CY, et al. Serial changes in ultrasonc-guided fine needle aspiration cytology in subacute thyroiditis. *Acta Cytol* 1997;41:238-43.
6. Chang TC, Chen FW, Kou SH, et al. The application of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of acute suppurative thyroiditis. *J Formos Med Assoc* 1983; 82: 155-60.
7. Chang TC, Kou SH, Chen FW, et al. Cytologic presentation and its correlation with clinical stage in papillary carcinoma of the thyroid. *J Formos Med Assoc* 1987; 86: 941-6.
8. Chang TC, Kou SH, Chen FW, et al. Cytopathology of thyroid cancer by fine needle aspiration with Liu's stain. *J Formos Med Assoc* 1982; 81: 1404-12.
9. Chang TC, Liaw KY, Kuo SH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodiagnosis and leukocytosis. *J Formos Med Assoc* 1989;88:551-6.

10. Lu JY, Lin CW, Chang TC, et al. Diagnostic pitfalls of fine-needle aspiration cytology and prognostic impact of chemotherapy in thyroid lymphoma. *J Formos Med Assoc* 2001;100:519-25..
11. Tsou PL, Chang TC. Ultrasonographic and cytologic findings of metastatic cancer in the thyroid gland. *J Formos Med Assoc* 2001;100:106-12..
12. Hunag CN, Wu SL, Chang TC, et al. RET protooncogene mutations in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 541-6.
13. Wu SL, Chang TC, Hunag CN, et al. Germline RET proto-oncogene mutations in two Taiwanese families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Formos Med Assoc* 1998;97:614-8.
14. Chang TC, Hung CT. Ultrasonographic finding in relation to ease of aspiration and fluid characteristics in thyroid cyst. *J Formos Med Assoc* 1990; 89: 350-5.
15. Chang TC, Kuo SH, How SW, et al. Coefficient of variation of nuclear diameters as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1991;13:403-6.
16. Chang TC, Lai SM, Wen CY, et al. Three-dimensional cytomorphology and its relationship with clinical stage in fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma. *Acta Cytol* 2000;44:633-9.