

亞臨床甲狀腺低能症

梁怡鈴¹ 莊明哲² 洪皓彰³ 歐弘毅³ 吳達仁³

¹國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院 內科部內分泌新陳代謝科
國立成功大學醫學院附設醫院 ²急診部 ³內科部內分泌新陳代謝科

摘要

亞臨床甲狀腺低能症的定義是血清中促甲狀腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 濃度偏高，但血清甲狀腺素濃度仍在正常範圍內者。其病因與甲狀腺低能症相同，通常病人是無症狀或僅有輕微非特異性的症狀。診斷上主要是以實驗室檢驗為準，但需排除其他會造成TSH升高的因素，如 euthyroid sick syndrome 恢復期或腎上腺功能不足等。有時需要重覆甲狀腺功能檢驗以確定診斷。目前為止尚沒有足夠的證據能證明甲狀腺素補充在這類病人的好處。以下情況則可以考慮給予甲狀腺素補充治療：TSH濃度高於10 mIU/L或TSH偏高但低於10 mIU/L且有甲狀腺自體抗體者。懷孕婦女若有亞臨床甲狀腺低能症也建議給予甲狀腺素補充。若具有亞臨床甲狀腺低能症危險因子之婦女懷孕或計畫懷孕者，應先作甲狀腺功能檢驗。

關鍵詞：甲狀腺低能症(Hypothyroidism)
抗甲狀腺抗體(Anti-thyroid antibody)
自體免疫甲狀腺疾病(Autoimmune thyroid disease)
甲狀腺素(Thyroxine)

前言

亞臨床甲狀腺機能異常或次臨床甲狀腺機能異常(subclinical thyroid dysfunction, SCTD)是一般醫師照會或轉介病人至內分泌科常見的原因之一。其定義為血清促甲狀腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 濃度超過正常值上限或下限，但甲狀腺素濃度仍在正常範圍內。SCTD可分為兩類：亞臨床甲狀腺低能症(subclinical hypothyroidism)及亞臨床甲狀腺機能亢進(subclinical hyperthyroidism)。在臨床上，

病人通常是沒有或僅有輕微的非特異性症狀，且往往是在一般健康檢查的例行篩檢中或因為其他原因抽血檢驗甲狀腺功能而意外發現。其中亞臨床甲狀腺低能症相較於亞臨床甲狀腺機能亢進更為常見。面對亞臨床甲狀腺低能症的病人，到底該不該給予甲狀腺素治療，一直存在著許多爭議，也常常困擾著臨床醫師。以下就亞臨床甲狀腺低能症作一文獻回顧及探討，希望能提供臨床醫師在遇到這類病人處理時的參考。

成因

造成亞臨床甲狀腺低能症的原因，與甲狀腺低能症（overt hypothyroidism）相同^{1,2}。最常見的原因是自體免疫甲狀腺疾病，其中又以橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）為大宗，其他型式的甲狀腺炎，如：亞急性甲狀腺炎（subacute thyroiditis）、生產後甲狀腺炎（postpartum thyroiditis）等亦可能造成暫時性或持續性TSH偏高的狀況。此外，曾接受過甲狀腺部分切除手術、放射性碘治療、或因頭頸部腫瘤而接受放射線治療者，有些病人也會逐漸產生甲狀腺功能不足的問題；另一方面，某些藥物也會影響甲狀腺功能，臨床上較常會遇到的有amiodarone、鋰鹽、干擾素（interferon- α ）等，尤其當病人合併有抗甲狀腺過氧化酶抗體（anti-thyroid peroxidase antibody, anti-TPO Ab，自體免疫甲狀腺抗體的一種）陽性時，使用這些藥物後發生甲狀腺功能異常的機率較高；其他一些臨床上相對少見的原因尚有浸潤性疾病，如：類澱粉沉積症（amyloidosis）、血色素沉著症（hemochromatosis）等；另外有一部分病人則是先前即被診斷甲狀腺低能症，但可能因為對甲狀腺素補充療法的藥物遵醫囑性不佳或所開予劑量不足所導致。

流行病學

亞臨床甲狀腺低能症的盛行率，一般報告約在4-10%之間^{1,3-5}，因年紀、性別乃至於碘的攝取量的不同而有所差異。台灣目前並沒有這方面的大規模研究，大部分仍參考國外的資料。根據美國第三次全國健康及營養調查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANESIII）發現，在十二歲以上的美國人當中，亞臨床甲狀腺低能症的盛行率為4.3%。在黑人族群中的盛行率較白人低，且發現anti-TPO Ab與甲狀腺功能異常有顯著相關性，而女性比男性有較高的比例呈現此抗體陽性反應⁴。另一個在英國所作的研究調查則發現，亞臨床甲狀腺低能症的盛行率在女性和男性分別為7.5%和2.8%^{1,6}。同一群研究對象，在經過二十年的追蹤之後，研究人員發現TSH值偏

高者有較高的比例會進展到甲狀腺低能症。其他相關因子包括：年紀較大、女性、及呈現anti-TPO Ab陽性者，會增加進展至甲狀腺低能症的機會。在女性部分，若同時有TSH偏高且抗甲狀腺抗體陽性者，每年會有4.3%的機會進展到甲狀腺低能症；若僅TSH升高者為3%；而抗體陽性但TSH未升高者則為2%。至於男性則由於在此研究中發生的個案數太少而無法分析⁷。

在一個觀察性研究中，55歲以上亞臨床甲狀腺低能症的人，在追蹤平均31.7個月後，有37%的人其TSH會回復至正常範圍內，26.8%的人會進展到甲狀腺低能症。由此研究的結果推算，甲狀腺低能症的發生率為9.91個案 / 100人-年。進一步分析發現，初始TSH值和甲狀腺低能症的發生有最高的相關性：初始TSH較高者，其進展到甲狀腺低能症的發生率和機會就愈高⁸。另一個針對亞臨床甲狀腺低能症者持續觀察的研究則發現，TSH回復正常者大多發生在抗甲狀腺抗體陰性而TSH值小於10 mIU/L的族群，且回復至正常TSH所需的時間多在觀察的前兩年內⁹。

診斷

一般而言，在臨床上因大多數病人不會有症狀，或僅有一些非特異性的症狀，很難以症狀的有無來判斷。雖然有研究顯示亞臨床甲狀腺低能症的病人有甲狀腺低能症症狀如：皮膚乾燥、無力、怕冷、便秘等的比例平均而言比甲狀腺功能正常者多³，但其他的研究則發現亞臨床甲狀腺低能症病人主觀感受與甲狀腺功能正常者並無顯著差異⁵。尤其在老年族群中，這些症狀往往可能是其他慢性病或使用的藥物所造成。

因此，亞臨床甲狀腺低能症的診斷是實驗室檢驗為準：血清中TSH高於正常值上限，但free T4（FT4）仍在正常範圍內者稱之。但在下此診斷之前，需考慮到其他可能造成TSH增高的鑑別診斷如：euthyroid sick syndrome在恢復期TSH會先升高而後恢復正常值¹⁰；腎上腺功能不足會使得血清中T4濃度偏低而讓TSH偏高，但此狀況在補充類固醇後即可恢復¹¹；此外，血清

中若有異嗜性抗體（heterophilic antibodies），會與檢驗TSH所用的標記抗體結合，而使得檢驗結果呈現假性增高的情形^{1,12,13}。需要時應重覆甲狀腺功能檢驗以確認結果無誤。

治療

對於亞臨床甲狀腺低能症到底該不該給予甲狀腺素補充治療，許多專家學者都提出不同的意見。有的人主張應該給予甲狀腺素補充^{14,15}，但也有人認為甲狀腺素補充通常是沒有必要的¹⁶⁻¹⁸。目前仍沒有一個明確的定論，關於甲狀腺素補充治療的考量，主要分為下列幾個方向：

一、進展至甲狀腺低能症

如前文所討論，許多流行病學方面的研究指出TSH偏高是進展至甲狀腺低能症的主要因子。因此有人主張給予甲狀腺素補充以避免病人進展至甲狀腺低能症而產生臨床症狀及其他負面影響。由於TSH在10 mIU/L以下者似乎有較高的比例回復正常，因此通常建議是在TSH高於10 mIU/L者考慮給予甲狀腺素補充^{1,18,19}；至於TSH低於10 mIU/L但仍高於正常值上限者，若其具有anti-TPO Ab，也可考慮給予補充甲狀腺素。

二、心血管方面的影響

有一些觀察性的研究發現，亞臨床甲狀腺低能症可能會增加粥狀動脈硬化及冠狀動脈心臟病的風險²⁰⁻²²；一個對年紀70-79歲的族群所作的研究，發現冠狀動脈心臟病或中風的風險及死亡率沒有增加，但在心衰竭的風險有明顯的增加²³。另一個研究則發現，TSH值10 mIU/L以上的亞臨床甲狀腺低能症者，其心衰竭的風險比正常甲狀腺功能的人來得高²⁴。然而，最近的一個整合性分析發現，只有在65歲以下的亞臨床甲狀腺低能症這個族群，其缺血性心臟病的風險以及心血管死亡率比甲狀腺功能正常者顯著偏高，而65歲以上則沒有顯著差異²⁵。相反的，在一個針對65歲以上的族群所作的研究，發現亞臨床甲狀腺低能症與心血管疾病或死亡率的增加之間並沒有相關²⁶。因此，甲狀腺素的補充能否減少心血管疾病的風險甚至降低死亡率，需要進一步的研究來釐清其間的相關性。現階

段而言，並沒有證據支持甲狀腺素補充對這方面有好處。

三、代謝方面

從一些觀察性的研究來看，高血脂與亞臨床甲狀腺低能症的關係並沒有一致性的結果。在一個橫斷式研究中，TSH介於5.1-10 mIU/L的亞臨床甲狀腺低能症的病人其血清中總膽固醇及低密度膽固醇(low-density lipoprotein, LDL)比甲狀腺功能正常者顯著的偏高³。另外的研究結果則發現在校正年紀、性別、種族及降血脂用藥後，亞臨床甲狀腺低能症病人的高血脂比例並沒有較高²⁷。另一方面，過去曾經有學者對甲狀腺素補充相關的研究作整合分析，發現甲狀腺素補充會使亞臨床甲狀腺低能症者總膽固醇及LDL分別下降7.9 mg/dL和10 mg/dL，然而這些主要是發生在原本總膽固醇較高者（高於240 mg/dL）及已知甲狀腺低能症但補充不足者的族群²⁸。近幾年的一些介入性研究有較為正面的結果，即甲狀腺素的補充對亞臨床甲狀腺低能症的病人可降低總膽固醇及LDL^{29,30}。然而這些研究一方面規模不大，一方面則介入的時間較短，若要依此作出甲狀腺素補充的建議，證據仍嫌不足。

四、懷孕

較早期有學者研究發現，母親在懷孕時若有亞臨床甲狀腺低能症且沒有補充甲狀腺素，其所生下的小孩在7-9歲時所測得智商比正常甲狀腺功能的母親所生下的小孩低7分³¹。之後，有研究指出亞臨床甲狀腺低能症的懷孕婦女，其有甲狀腺自體抗體的比例顯著比甲狀腺機能正常者高，而且胎兒死亡的比例也較高³²。另一群學者則在兩萬五千多名懷孕婦女的前瞻性研究中，發現亞臨床甲狀腺低能症的比率為2.3%，且這些孕婦相較於甲狀腺機能正常者，發生胎盤早期剝離的機會高達三倍，早產則為二倍³³。目前已知有許多因素可能與孕婦發生亞臨床甲狀腺低能症有相關，除了自體免疫甲狀腺疾病外，尚包括了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等³⁴。

雖然目前仍然缺乏足夠的臨床研究支持甲狀

腺素補充對亞臨床甲狀腺低能症的懷孕婦女有好處，但基於先前的研究結果，一些專家學者們認為偏高的TSH對於胎兒及妊娠婦女可能帶來負面影響，所以建議在懷孕婦女的亞臨床甲狀腺低能症可考慮給予甲狀腺素補充。同時需每隔六至八週檢驗甲狀腺功能以調整劑量^{1,18,19}。另一方面，生育年齡的女性，若具有前面所述與亞臨床甲狀腺低能症相關的危險因子，亦建議在計畫懷孕前或懷孕時作甲狀腺功能檢驗^{1,18}。除此之外，並不建議對所有的人作常規性的篩檢。

總結

臨床上遇到血清TSH偏高但FT4正常者，需懷疑可能為亞臨床甲狀腺低能症。除了詳細詢問其症狀、病史並排除使用藥物所造成的影響，可重覆甲狀腺功能檢驗以確認非實驗室的誤差。診斷亞臨床甲狀腺低能症者，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，則進展至甲狀腺低能症的可能性較高。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。懷孕婦女有亞臨床甲狀腺低能症者，建議給予補充甲狀腺素，並密集追蹤以調整劑量。生育年齡的女性，若具有亞臨床甲狀腺低能症相關的危險因子，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。

參考文獻

- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
- Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
- Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease--a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 548-56.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
- Diez JJ, 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.
- Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4124-7.
- Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529-32.
- Topliss DJ, White EL, Stockigt JR. Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 52-6.
- Zweig MH, Csako G, Benson CC, Weintraub BD, Kahn BB. Interference by anti-immunoglobulin G antibodies in immunoradiometric assays of thyrotropin involving mouse monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1987; 33: 840-4.
- Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45: 942-56.
- McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
- Surks MI, Col NF, Weissman NJ, Daniels GH. Screening and treatment for subclinical thyroid disease--reply. *JAMA* 2004; 291: 1562-3.
- Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-9.
- Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and

- management. JAMA 2004; 291: 228-38.
19. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc 2009; 84: 65-71.
 20. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the rotterdam study. Ann Intern Med 2000; 132: 270-8.
 21. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3365-70.
 22. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467-72.
 23. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005; 165: 2460-6.
 24. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1152-9.
 25. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SHS. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2998-3007.
 26. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 1033-41.
 27. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Ann Fam Med 2004; 2: 351-5.
 28. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993-3001.
 29. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2099-106.
 30. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1715-23.
 31. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the Child. N Engl J Med 1999; 341: 549-55.
 32. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000; 7: 127-30.
 33. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2005; 105: 239-45.
 34. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? Thyroid 2005; 15: 54-9.

Subclinical Hypothyroidism

Yi-Lin Liang¹, Ming-Che Chuang², Hao-Chang Hung³, Horng-Yih Ou³, and Ta-Jen Wu³

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Medical College and Hospital Dou-Liou Branch;

²Department of Emergency, ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,

National Cheng Kung University Medical College and Hospital

Subclinical hypothyroidism is defined as elevated serum thyroid stimulating hormone (TSH) while normal free T4 (FT4) levels. The etiology of subclinical hypothyroidism is the same as that of overt hypothyroidism. Patients with subclinical hypothyroidism may be asymptomatic or have only mild non-specific symptoms. The diagnosis is based on laboratory results but other causes of TSH elevation such as recovery from nonthyroid illness or adrenal insufficiency should be rule-out before making the diagnosis. Repeating the laboratory tests may be necessary to confirm the diagnosis. Treatment with thyroxine may be considered in those who has TSH level higher than 10 IU/mL, or has elevated TSH level but lower than 10 IU/mL and anti-thyroid peroxidase antibody positive. In pregnant women with subclinical hypothyroidism, thyroxine supplement is recommended. Thyroid function tests may be considered in women with risk factors for subclinical hypothyroidism when pregnant or pregnancy is intended. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 1-5)