

# 良性甲狀腺結節之甲狀腺素抑制治療

林仁德醫師

林口長庚醫學中心 內科部新陳代謝科

## 摘要

甲狀腺結節在臨床上是常見之疾病。若以理學檢查來看約佔一般民眾之 4-10%，但若以超音波或解剖之資料來看可以高至 40% 以上。甲狀腺結節發生率雖如此高，然大部份結節均是良性。但在決定如何治療前，正確之診斷是非常重要的。診斷中必須排除甲狀腺癌才能建議病人接受較保守之治療。目前台灣仍以甲狀腺超音波與細針穿刺細胞學檢查為第一選擇。超音波之影像可以讓您知道結節之數目，大小，以及結節超音波影像之高、中或低回音，以便在細針穿刺前心中有數。診斷後若是良性結節，接下來可能會建議病人手術，甲狀腺素治療或觀察。較大的結節 (2.5 公分以上)，或細胞學檢查上無法判定是否良性，一般以手術為宜。對較小之結節且較年輕病例 (45 歲以下)，是可以考慮甲狀腺素治療，直至目前以甲狀腺素治療單一或多發性結節之效果，仍有許多不同之結論。過去 10 年有許多論文以較靈敏之 TSH 分析及超音波測量結節之體積。甚至有 Placebo 當控制組，經許多研究者之分析結果仍無定論是否有效。事實上，甲狀腺結節須確定是囊腫，混合性，實質，單一或多發結節才有辦法作比較。一般認為 2.5 公分以下實質之良性結節，將 TSH 抑制到正常範圍內之低值，經半年的治療，若以 50% 結節縮小為有效，則有報告 27% 至 56% 是有效的。然而另一個層面要考慮是藥物停用以後，是否會再大起來。甲狀腺素要服用多久？長期服用是否有其負面之副作用。以近期之報告來看，骨質疏鬆與增加心臟負荷，若服用劑量未監測好，經心臟超音波追蹤檢查發現會造成心臟型態之改變，以及運動耐受性之下降。對停經後之婦女，由於面臨骨質流失之窘境，一般並不建議甲狀腺素之抑制療法。總之，在決定使用甲狀腺素治療良性結節之前，須評估病患心臟與骨密度狀況，且避免造成醫療性之輕度甲狀腺機能亢進。治療中若結節繼續長大，則手術治療是為上策。

## 前 言

一般民眾有甲狀腺結節由古埃及的畫像裏面。我們就知道它是流傳已久的疾病。問題是它大部份對病患而言只有外觀的問題，真正的造成內分泌或全身的病痛並不明顯。就算此甲狀腺結節是甲狀腺癌大部份癌症也是預後絕佳，數年內不會危及生命更何況許多甲狀腺癌病人最後也都非死於甲狀腺癌。像這種影響一般民眾健康不是那麼重大的疾病，往往都須待社會經濟成長到一個程度才會被想到及早治療它。談甲狀腺結節必須先認識地區性甲狀腺腫(Endemic Goiter)，顧名思義是指在同一地區發現有許多甲狀腺腫大之病例，此現象是由於地區性缺碘所造成。台灣在 70 年代前食鹽未加碘因而早期也有許多地區性甲狀腺腫，而此現象在食鹽加碘後已改善，但偶而臨床上仍可看到年紀較長之病例有巨大之甲狀腺腫是屬早期之地區性甲狀腺腫。近 10 年來在台灣則較少病例讓自己甲狀腺結節長那麼大而不處理。雖然近年來台灣良性甲狀腺結節不論是流行病學，治療或併發展之報告並不多，本文仍嘗試以世界各地之報告向大家介紹。

### 一、甲狀腺結節之流行病學研究

流行病學研究依所使用之方法與工具之不同，往往使所得之資料及結果差異性頗大。甲狀腺之研究也不例外，結節的流行率首先要了解是檢查使用的方法。一般使用理學檢查，屍體解剖檢查，超音波檢查等不同之方式可使結果有很大的差異。較有名的研究是在早期 1950 至 1960 在 Framingham, Massachusetts 的長期追蹤調查在 5,127 位居民中，第一次檢查有 4.2% 有甲狀腺結節。其中女性有 6.4%，男性有 1.6%。在 15 年之隨後追蹤中 63 位(1.3%)發現有新的甲狀腺結節。但若是以一般民眾屍體解剖的資料來看，包括單一或多發甲狀腺結節則可高達一般民眾 50% 以上。台大醫院張天鈞教授以健診病人接受甲狀腺超音波檢查之結果來研究，有甲狀腺結節或異常病例也達 40% 以上。因而甲狀腺結節是很常見的，重要的是那些結節的病例是需要去治療它。近期對車諾比核能電廠反應器內清潔工的甲狀腺檢查也頗能提供重要臨床資料。報告中發現 2,441 例中以理學檢查有 169(6.9%)例有甲狀腺結節。以超音波檢查有 249(10.2%)有結節。在進一步採樣 113 例中由超音波發現的 249 顆甲狀腺結節中只有 115(68%)顆結節理學檢查可發現。理學檢查對甲狀腺峽部(Isthmus)之結節較易偵測出，但對兩側上端之結節由理學檢查則較易被忽略掉。對高危險群之病例如接受過體外電療，輻射暴露，有甲狀腺癌家族史等，超音波之檢查是必要之工具。國內的資料 11,656 例甲狀腺結節病例中，1,894 接受手術治療，其中只有 429 例病理証實為甲狀腺癌。由此資料大家可知在臨床上面臨之病例大都是良性甲狀腺結節。

### 二、良性甲狀腺結節之診斷

甲狀腺結節的檢查首先仍不能脫離甲狀腺機能之篩檢。一般可用較敏感之第三代 TSH 先測試是否甲狀腺機能正常。大部份良性甲狀腺結節其甲狀腺機能均正常，但仍有少數例外。若發現 TSH 偏低或測不到，則核醫掃描( $^{131}\text{I}$  或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )是進一步的檢查，以了解甲狀腺結節是否是自發性功能性結節。但若發現是冷結節(Cold nodule)，則如同大部份 TSH 正常之甲狀腺結節病例，進一步作甲狀腺超音波與細針穿刺細胞學檢查。大部份結節均可由細胞學檢查判讀出良性或惡性。超音波更有輔助之角色。唯一較困難的是濾泡性甲狀腺腫瘤，細胞學只能判定為 Follicular Neoplasm, Hurthle Cell tumor 或 Indeterminate 等字眼。此些病例只有由

Frozen Section 甚至最後之病理報告來判定。以過去經驗細胞學有此報告，有 1/4 之機會是惡性。不論是核醫掃描冷結節或細胞學不確定有些醫學中心會以甲狀腺素治療 3-6 個月觀察其大小，若沒有變小再接受手術治療。對於良性之結節在觀察或治療階段仍需小心是否診斷上有誤差，畢竟細針穿刺對一個大的甲狀腺結節是以管窺天，而非完全看清結節的一種方式。

### 三、甲狀腺素對良性甲狀腺結節之療效

近期有數篇有關甲狀腺素對良性甲狀腺冷結節治療之前瞻性或雙盲性之研究報告。如義大利，羅馬 Papini E 等人以前瞻性治療良性甲狀腺結節 5 年之追蹤報告。此些病例均以超音波測量結節之體積。治療前後有完整之 TSH, FT4, Thyroglobulin 等資料，使用甲狀腺素將 TSH 抑制至正常值之下限。甚至有些病例將 TSH 之濃度抑制到測不到。在此方式治療下，是有部份病例結節體積會縮小，和控制組比統計學上有意義的差別。同時在研究中也發現治療組長期觀察下新結節發生之比例也較少。體積減小之比例各家報告不一，一般是 27-56% 會減小，但也可以看出約有一半的病例對甲狀腺結節是沒有反應的。若治療後 3-6 個月後結節之大小有縮小之現象，則值得繼續治療。然而此治療方式會建議用在年輕人 (45 歲以前)，年紀較長者較耽心是長期治療後引發治療後之副作用。畢竟是良性結節，除外觀不雅外，對健康並無影響，同時也可採用其他治療法，如酒精注射或碘化鉀之治療。因而甲狀腺素對良性甲狀腺結節治療之使用應因人而異，而不是例行性的使用。

### 四、甲狀腺素使用之副作用

甲狀腺機能亢進如眾所周知會造成心悸，長期會引發心臟衰竭，因而甲狀腺素之使用不論是臨床上或 Subclinical 所造成之醫療性甲狀腺機能亢進是值得注意的。近期報告在設計嚴謹的研究中以臨床，心臟超音波與運動心電圖觀察在甲狀腺素服用平均 5.7 年後之報告發現 Intraventricular septum 及左心室後壁會增厚，且 end-diastolic dimension, left ventricular mass index 也有意義的增加。同時在功能檢查中氧氣最大換氣量，anaerobic threshold 會降低，但這些現象若將甲狀腺素劑量給予降低，將 TSH 維持在 0.1mU/L 左右，6 個月後則可改善上述之異常現象。由此可知甲狀腺素治療對心臟之負擔。

甲狀腺素治療另一個被報告較多的副作用是對骨密度的影響。因臨床上甲狀腺機能亢進會造成骨質疏鬆甚或骨折發生率的增加，因而服用甲狀腺素就會讓人直接連想到骨質疏鬆的問題。較好的研究報告之一來自英國愛丁堡 Garton M. 等人對停經前婦女服用 L-thyroxine 之 Cross-section 及 Longitudinal studies。此研究以 DEXA 評估 spine 及 left hip 且以 Framingham physical activity index 評估其 physical activity。在 Cross section 經多變數因子分析發現在 femoral neck, 和 greater trochanter 之骨密度與體重，physical activity 有正相關。反之和 thyroxine dose (ug/kg/day) 及年齡有負相關。也就是 L-thyroxine 之投予，長期對骨密度有負面之影響。在 Longitudinal 研究中也發現骨密度每年的變化與 thyroxine dose 是呈反比。此報告讓人相信甲狀腺素之服用過量是可能造成尤其以 cortical bone 為主的 femoral neck 骨質之流失。

對年紀較長停經後婦女使用甲狀腺素更是要仔細評估。然 Schneider DL. 等

人在一個 Community – based study 中發現女性荷爾蒙 Estrogen 與甲狀腺素之同時服用可預防甲狀腺素所造成之骨質流失。在施予甲狀腺素治療前須確定要進行的是 replacement therapy 或 Suppressive therapy，後者長期下較易引起一些副作用。而目前臨床使用 suppressive therapy 較常見的適應症是良性甲狀腺結節，因外觀問題又不想手術治療之結節。預防新的結節再長出，或已有的良性結節再長大。預防經放射線治療後之病人長出甲狀腺結節，或甲狀腺結節手術後之預防再發。

停經後婦女使用甲狀腺素治療所引發骨質流失除了以女性荷爾蒙預防外，由香港 Queen Mary Hospital, Dr. Kung 等人之報告，也發現以鈣，或經鼻吸收之抑鈣素(Calcitonin)可防止其流失。研究中以前瞻性方式將病人分三組：(1)使用經鼻吸收抑鈣素(每日 200 IU)，每週使用 5 天，且每日補充鈣片 1000 mg；(2)只使用鈣片；(3)安慰劑。在使用 DEXA 對全身與局部每 6 個月偵測其骨密度，在經過 2 年後發現第一組與第二組骨密度並無降低現象，然而第三組則有意義地下降。此三組在開始 Osteocalcin levels 與正常人比均有上升現象，然在治療後，在第一年第一組與第二組則有下降，然第三組仍有意義地上升，由此結果發現停經後使用甲狀腺素若有適當鈣的補充對病患是有幫忙，而抑鈣素在此情況下，並沒有提供進一步的幫忙。

#### 五、對甲狀腺結節之處置：

不論是單一或多發性甲狀腺結節，以細胞穿刺細胞學檢查是首先且必要。在多發性結節對較大之結節或近日有長大之結節先作穿刺，若有超音波之幫忙，對低回音之結節做穿刺均是必要的。對意外發現之 Incidentaloma 日前的資料比較贊成觀察而不用甲狀腺素治療，除非其大小超過 1.5 公分，或少數病例有淋巴腺甚至遠端轉移。大部份醫學中心細針穿刺的診斷率均不錯，所謂的假陽性均在 2% 左右。當然濾泡性腫瘤是例外宜手術治療。若判定為良性結節轉變為惡性之機會也不大，且據過去報告約 30% 不會再長大，30 至 50% 會縮小或消失。因而在評估甲狀腺素治療須考慮其年齡，性別，心肺功能，是否會有副作用產生，這些都是投與藥物前須深思。目前對甲狀腺素之使用是否可預防新的甲狀腺結節再發生，須更多的資料來支持。若決定使用甲狀腺素必須將 TSH 維持在 0.1 至 0.5 mIU/L 為宜。對經過體外電療或放射線暴露之病患，則甲狀腺素可預防其手術後結節的再發。

#### 結 論

醫學本身也是一種藝術，同一種疾病，來自各地不同的專家作法也不一致。甚至同一個醫學中心，不同醫師採用原則也不一樣，正如同良性甲狀腺結節治療之方式可由以不變應萬變，採觀察，也可以用甲狀腺素，甚至為預防其副作用再加個鈣片或女性荷爾蒙，各種方式均可找到其支持之論點。臨床上如何應用，有時須有長期實戰經驗，了解病患之個性，背景，再提出對病患最恰當之方式。

## 參考文獻

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-40.
2. Mortenson JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270.
3. Hsiao YI, Chang TC. Ultrasound evaluation of thyroid abnormalities and volume in Chinese adults without palpable thyroid glands. *J Formas Med Assoc* 1994; 93: 140-4.
4. Lin JD, Huang MJ, Chao TC, Weng HF, Hsueh C. Prevalence of thyroid cancer in 1894 patients with surgically treated thyroid nodules. *Cancer J* 1997; 10: 217-21.
5. Lin JD, Hsueh C, Chao TC, Weng HF, Huang BY. Thyroid follicular neoplasms diagnosed by high-resolution ultrasonography with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1997; 41: 687-91.
6. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 780-3.
7. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3881-5.
8. Toft AD. Thyroxine therapy. *New Engl J* 1994; 331: 174-80.
9. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995; 122: 1-8.
10. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159-64.
11. Garton M, Reld I, Loveridge N, et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 747-55.
12. Jodar E, Lopeg MB, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 311-6.
13. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994; 271: 1245-9.
14. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386-94.
15. Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, Blend M, Bekerman C, Pinsky S, et al.

Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 1989; 320: 835-40.

16.Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1232-6.

17.Paggi A, Persegani-Trimarchi C, et al. Solitary nodular disease and multinodular goiter: a retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy. *Endocr Res* 1999; 25: 229-38.