

# Amiodarone 引發甲狀腺毒症

盧介祥、董秀花\*

財團法人嘉義基督教醫院 內分泌新陳代謝科、\*藥局藥物諮詢室

## 摘 要

臨床上許多藥物的使用，都曾有造成甲狀腺功能異常的報告。例如：amphetamine、antihemophilic factor VIII、imipramine、lithium、aminodarone、glucocorticoid、dopamine、octreotide...等等。而最常被討論到會影響甲狀腺功能的藥物應屬於含碘的藥物製劑，其中就以 amiodarone 最有名。amiodarone 是一種富含有機碘的 benzofuranic 之衍生物，被歸類為 Class-III 的抗心律不整藥物，化學結構則與 triiodothyronine 相似。主要經肝臟代謝由膽道排出，半衰期約 28~107 天。臨床上 amiodarone 被用來治療對其他抗心律不整藥物失敗或反應不佳的心室震顫、心搏過速、再發性或頑強性的室性心律不整。Amiodarone 的心臟副作用包含可能會造成惡化心律不整、心搏徐緩、低血壓、甚至心跳停止，而心臟外的副作用則包括有肺毒性、肝毒性、週邊神經病變、光敏感、皮膚色素沉澱、睡眠障礙、甲狀腺機能亢進(1~23%)或甲狀腺功能低下(1~32%)。

本文就以 amiodarone 引發之甲狀腺高能症來做一個探討，治療上則可以停用 amiodarone，或是以 thionamide 單獨或合併其他藥物如類固醇、KClO<sub>4</sub>、propranolol、lithium...等或以外科手術治療無法停用 amiodarone 的患者。

### 關鍵詞：

1. Amiodarone 引發甲狀腺毒症 (Amiodarone induced Thyrotoxicosis, AIT)
2. 碘 (iodine)
3. 心室顫動 (ventricular fibrillation)
4. 甲狀腺切除術 (Thyroidectomy)

## 前言

甲狀腺是製造甲狀腺素的器官，甲狀腺是由三百多萬個球型濾泡所組成，濾泡細胞會主動攝取血液中的碘，使甲狀腺中碘的濃度為血漿中的二十多倍甚至更高，甲狀腺素會作用在細胞核內的染色體，促進 DNA 增加 mRNA 及 ribosomal RNA 合成，進而促進蛋白質的合成，由蛋白質扮演酵素的角色，影響調節各組織之化學反應的進行。由於甲狀腺在調節新陳代謝上的功能相當重要，而生理狀態改變或疾病或藥物的使用都有可能干擾甲狀腺的功能。

## 藥物與甲狀腺機能亢進

臨床上曾有四例因濫用 amphetamine 造成 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>I 升高的報告，停藥後慢慢的甲狀腺功能會回復正常<sup>1</sup>，而 antihemophilic factor VIII 則會使有些病患的 T<sub>4</sub> 升高<sup>2</sup>，有一個病例報告指出病人使用 imipramine 後 T<sub>4</sub> 升高，心跳上升至每分鐘 120 次、ST-T 波的異常等<sup>3</sup>，

dopamine<sup>4,8</sup>, octreotide<sup>9,10</sup>, lithium<sup>11</sup> 亦有零星的報告指出藥物會造成甲狀腺功能異常(表 1.)，而 glucocorticoid<sup>12,13</sup>、propranolol<sup>14</sup>、lithium 通常可以用來輔助甲狀腺機能亢進的治療，但這些藥物長期使用後驟然停藥，也有病例報告會引起反彈性甲狀腺機能亢進。在臨床上最常被討論影響甲狀腺功能的藥物應屬碘製劑或含碘的藥物，其中 Amiodarone 就是惡名昭彰的一個，現就 amiodarone 引起的甲狀腺高能症 (Amiodarone-induced Thyrotoxicosis, AIT) 作進一步的討論。

## Amiodarone 與甲狀腺功能異常

Amiodarone 是一種富含有機碘的 benzofuranic 之衍生物，被歸類為 Class-III 的抗心律不整藥物，化學結構則與 triiodothyronine 相似。amiodarone 在胃腸道的吸收緩慢且不完全，生體可用率約 42%，與蛋白質結合率約 96%，分佈體積約 1.3~12 L/Kg，多分佈於脂肪、肌肉、肝臟及其他組織中，主要經肝臟代謝，由膽道排出，半衰期約 28~107 天。臨床上 amiodarone 被用來治療對其他抗心律不整藥物失敗或反應不佳的心室震顫、心搏過速、再發性或頑強性的心室心律不整。amiodarone 在心臟方面的副作用包含可能會造成心律不整的惡化、心搏徐緩、低血壓、甚至心跳停止，而心臟以外的副作用則包括有肺毒性、肝毒性、週邊神經病變、光敏感、皮膚色素沉澱、睡眠障礙、甲狀腺機能亢進(AIT, 1~23%)或甲狀腺功能低下(1~32%)<sup>15</sup> 等。每 100mg 的 amiodarone 中約含 37.5mg 的碘，服用 amiodarone 200mg~600mg/day，則可獲得 75~225mg 的有機碘，與根據 WHO 所建議之每日基礎碘攝取量 0.15 ~0.3mg 有一段相當大的差距<sup>16,17</sup>。過量的碘攝取會對甲狀腺造成下列影響 1.Iodide goiter 2.Hypothyroidism (Wolff-Chaikoff) 3. Subacute thyroiditis 4.Thyrotoxicosis (Jod-Basedow effect)<sup>18,19</sup>。因 amiodarone 會干擾甲狀腺的功能，抑制 iodothyronine 5'-deiodinase 及 5'-monodeiodination 去碘作用，減少週邊 T<sub>4</sub> 轉變為 T<sub>3</sub>，使得血清中的 T<sub>4</sub> 和 r T<sub>3</sub> (reverse T<sub>3</sub>)濃度上升，而 T<sub>3</sub> 的濃度下降，amiodarone 使用初期也會抑制腦下垂體的 T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> 去碘作用，此作用為一負迴饋機制，會影響 TSH 之分泌，造成 TSH 濃度在使用初期上升，但長期使用後則慢慢的會回復到正常範圍。

## AIT 的診斷

Amiodarone 引起的甲狀腺功能異常型式通常與該區域飲食中碘的含量有關，amiodarone 引起的甲狀腺高能症較常發生於低碘攝取的區域<sup>20-22</sup>，而 amiodarone 引起的甲狀腺功能低下則常發生於高碘攝取的地區。amiodarone 引起的 AIT 有 84%發生在用藥的 1~14 個月間，16%發生在停藥以後。在原先已有甲狀腺疾病的患者，其產生之 AIT 則多半合併出現有擴散性或結節性的甲狀腺腫，因此這類病人在藥物的使用上需格外小心，但既存的甲狀腺疾病並不是產生 AIT 的必要條件，甲狀腺功能正常的病人也有產生 AIT 的可能。長期使用 amiodarone 的病人 50%以上有甲狀腺功能異常，但這些病人通常仍具有正常的甲狀腺，不論是 AIT 患者或使用 amiodarone 仍具有正常甲狀腺功能的病患，其 TT<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>I、FT<sub>3</sub> & rT<sub>3</sub> 均有可能上升，只是上升的幅度不同。但 TT<sub>3</sub> 及 FT<sub>3</sub>I 在使用 amiodarone 仍具有正常甲狀腺的病患是下降的，而 AIT 的患者則是大幅上升，故可以 TT<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>I 來作為鑑別診斷之指標。另外有報告指出長期使用 amiodarone (30 天以上)有 55%以上的患者血清中會出現甲狀腺抗體<sup>23,24</sup>，也可作為 AIT 診斷之參考。

原本就有甲狀腺疾病的病人，在藥物選用時須更加小心，應該盡量避免開處方含碘的藥品(表 2.)，而使用 amiodarone 更得謹慎，如因情況危急而選擇使用 amiodarone，則需密切監測病人之甲狀腺功能及生理狀況，因這類病人如引起 AIT 都較嚴重且難處理，在用藥期間

應密切監測甲狀腺功能，以作為調整 amiodarone 劑量的參考。如病人在使用 amiodarone 後有 FT<sub>4</sub> 持續升高，TSH 數據偏低的情形，則顯示可能有甲狀腺高能症的情形，而甲狀腺抗體的正常與否則端視病人用藥時間的長短，甲狀腺抗體呈陰性反應可能是因為 amiodarone 使用仍未超過 30 天所致，臨床上敗血症也會引起 T<sub>4</sub> 及 T<sub>3</sub> 的上升，應加以鑑別診斷而排除。

## AIT 的治療

### Amiodarone 停藥

Amiodarone 是一種脂溶性的藥物，排泄半衰期相當長，與其他藥物所引起之甲狀腺機能亢進相較，其治療療程更久且困難度高。輕度的 AIT(甲狀腺正常或有小結節甲狀腺腫)病患在將 amiodarone 停藥後，通常症狀會隨時間慢慢消失而自動緩解，但患者如本身既存甲狀腺疾病，則 AIT 在停藥後恐怕仍要持續一段相當長的時間。臨床上有心室震顫、心搏過速、再發性或頑強性的心室心律不整的病患，要將 amiodarone 停藥並不是一件容易辦到的事，所以要改善甲狀腺功能有時甚至要拖到停藥 8 個月後<sup>25</sup>，更糟糕的情況是有些病人在停藥後甲狀腺高能症或心臟本身的情況反而更加惡化。

### Thionamides

MTZ(methimazole) 與 PTU(propylthiouracil)單獨使用在 AIT 的病人通常效果不彰，Isidro 等人與 Bartalena 等人指出<sup>26,27</sup>，AIT 可分為 Type I-甲狀腺異常合併有甲狀腺腫或 Graves' disease，以及 Type II-甲狀腺受到破壞但無甲狀腺腫二種型態，報告指出 Type II 的 AIT 可以成功的用 glucocorticoids 緩解，而 Type I 的 AIT 則建議以 MTZ 合併 KClO<sub>4</sub> 來治療。

MTZ 可降低甲狀腺合成 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub>，而 KClO<sub>4</sub> 除了可抑制碘進入甲狀腺外，還可促進甲狀腺中的碘排空，達到相加乘之效果。KClO<sub>4</sub> 1000mg/day 合併 MTZ 40mg/day 使用 15~45 天，原本已有甲狀腺疾病之患者可在 15~90 天恢復正常，此時可將 KClO<sub>4</sub> 停藥，但 MTZ 仍需繼續使用，以控制甲狀腺功能。而原本無甲狀腺腫的病人，用藥 6~55 天便可恢復正常功能，此類病患可將 KClO<sub>4</sub> 及 MTZ 一併停藥。KClO<sub>4</sub> 與 MTZ 合併使用之優點在於快速控制 AIT，但需考慮 KClO<sub>4</sub> 的毒性，如 fatal aplastic anemia、agranulocytosis、nephrotic syndrome、leukopenia、renal damage ... 等，其副作用的出現與劑量過大(>1gm/day) 或使用時間過長有關，報告指出只要將 KClO<sub>4</sub> 劑量維持在每天 1gm 以下，長期使用於治療 Graves' disease，KClO<sub>4</sub> 並未出現嚴重副作用，但長期使用此藥物時，仍需密切監測病人的血液及腎功能<sup>28</sup>。Thionamides 合併 propranolol 或 dexamethasone 也有不錯的效果，prednisolone 可以抑制 5'-deiodinase，與 Thionamides 合併用於 AIT 亦有助益。另外 Dickstein 等人提出<sup>29</sup>，以 PTU 300~600mg /day 合併 lithium(初劑量 300mg tid/day，慢慢減低劑量至維持血中濃度保持在 0.6~1.2meq/l)來治療 AIT 病人，甲狀腺功能在 4~5 個星期內便可回復正常。

### 放射線碘與外科手術

以放射線碘治療 AIT 通常不適當，因血漿中過高濃度的碘會抑制甲狀腺對放射碘的攝入，而無法產生效果。

在嚴重且須快速控制的 AIT，甲狀腺切除術的效果不錯<sup>30</sup>，而且仍可保留 amiodarone 繼續使用為其優點，儘管手術對有心臟疾病的人具有危險性，但整體來說，以手術來處理嚴重的 AIT 仍是可接受的治療方法之一。

## 結 語

AIT 是一個使用 amiodarone 常見的合併症，特別是出現在平時飲食中碘攝取偏低的病人。AIT 通常出現在持續用藥的第三月至第四月，有些病例在使用的第一個月就產生 AIT，也有病例在 amiodarone 停藥 6 個月以上才出現 AIT 的情形。報告指出 AIT 在男性的機率較女性高，生化檢驗方面可見 TSH 下降、 $T_4$  及  $FT_4$  升高、 $T_3$  通常在正常範圍內，症狀方面輕則無症狀，或有體重減輕、甲狀腺腫大等臨床上常見的症狀，在無既存甲狀腺疾病的病患，通常症狀會隨著藥物停止使用或時間而自行緩解，而原先便有既存性心臟疾病的病人，通常會因 AIT 而惡化原有的心臟問題。初期的處理醫師們通常使用 thionamides 作為第一線用藥，效果不如預期時可合併如 corticosteroid、propranolol、lithium、 $KClO_4$  等來加強，放射線碘治療效果通常不佳，而情況危急或 amiodarone 不能停藥時，則外科甲狀腺切除手術處理會是較好的選擇。

表 1. 影響甲狀腺功能的藥物

---

### 減少甲促素(TSH) 分泌

Dopamine

Glucocorticoids

Octreotide

### 減少甲狀腺素分泌

Lithium

Iodide

Amiodarone

Aminoglutethimide

### 增加甲狀腺素分泌

Iodide

Amiodarone

### 減少血清甲狀腺結合球蛋白(TBG)分泌

Estrogens

Tamoxifen

Heroin

Methadone

Mitotane

Fluorouracil

### 增加血清甲狀腺結合球蛋白分泌

Androgens

Anabolic steroids (e.g., danazol)

Slow-release nicotinic acid

Glucocorticoids

### 改變甲狀腺結合球蛋白結合處

Furosemide

Fenclofenac

Mefenamic acid

Salicylates

### 增加甲狀腺素在肝臟代謝

Phenobarbital  
 Rifampin  
 Phenytoin  
 Carbamazepine  
 減低 T<sub>4</sub> 5' - deiodinase 活性  
 Propylthiouracil  
 Amiodarone  
 Beta-adrenergic-antagonist drugs  
 Glucocorticoids  
 細胞素 (Cytokines)  
 Interferon alfa  
 Interleukin-2

表 2. 常見的含碘藥物

口服或局部用藥	
Amiodarone	Iodinated expectorants
Beziodarone	Iodized lecithine
Calcium iodide	Iodopropylidene glycerol
Diiiodohydroxyquin	Iodoxiuridone oph. solution
Echothiophate iodide oph. solution	Iodined eye drops
Hydriodic acid syrup	Isopropamide iodide
Indochlorhydroxyquin	Potassium iodide
Iodine-containing vitamins	Lugol's solution
Iodinated glycerol	Saturated Potassium iodide solution
注射藥物	
Sodium iodide(10%)solution	顯影劑
局部殺菌劑	Diatrizoate meglumine and sodium
Diiiodohydroxyquin cream	Iodized oil
Iodine tincture	Iopanoic acid
Iodoform gauze	Ipodate
Indochlorhydroxyquin cream	Iothalamate
Povidone iodine	Metrizamide

## Reference

1. Morley JE et al: Amphetamine-induced hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1980; 93:707-709.
2. Winter JSD & Smail PJ: Raised serum thyroxine in patient on haemophilia therapy (letter). *Lancet* 1980; 2:652.
3. Colantonio LA & Orson JM: Triiodothyronine thyrotoxicosis: induction by desiccated thyroid and imipramine. *Am J Dis Child* 1974; 128:396.
4. Cooper DS, Klibanski A, Ridgway EC. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: in vivo and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18:265-75.
5. Anger T, Haagen C, Andersen AN, Djursing H, Increased dopaminergic activity inhibits basal and metoclopramide-stimulated prolactin and thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:778-82.
6. Boesgaard S, Hagen C, Hangaard J, Andersen AN, Eldrup E, Effect of dopamine and a dopamine D-1 receptor agonist on pulsatile thyrotropin secretion in normal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:423-31.
7. Kerr DJ, Singh VK, McConway MG, et al. Circadian variation of thyrotropin, determined by ultrasensitive immunoradiometric assay, and the effect of low dose nocturnal dopamine infusion. *Clin Sci* 1987;72:737-41.
8. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, von zur Muhlen A. Hypothalamic regulation of thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:145-50.
9. Bertherat J, Brue T, Enjalbert A, et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormone secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:540-6.
10. Christensen SE, Weeke J, Orskov H, et al. Long-term efficacy and tolerability of octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism* 1992;41: Suppl 2:44-50.
11. Stratakis CA & Chrousos GP: Transient elevation of serum thyroid hormone levels following lithium discontinuation. *Eur J Pediatr* 1996; 155:939-941.
12. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95-100.
13. Samuels MH, Luther M, Henry P, Ridgway EC, Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:211-5.
14. Nilsson OR, Melander A & Tegler L: Effects and plasma levels of propranolol and metoprolol in hyperthyroid patients. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 18:315-320.
15. Product Information: Cordarone(R), amiodarone. Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA;

1998.

16. Rao RH, McCready VR & Spathis GS: Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:563-568.
  17. Mieke D, Incidence, Predictability, and Pathogenesis of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Hypothyroidism, *The Am. J. Med.* 1991; 91, 507-511.
  18. Chiseler J, Harjai, Angelo A, Licata, Effects of Amiodarone on Thyroid Function, *Ann Intern Med.* 1997; 126, 63-73.
  19. Enio Martino, Amiodarone: A common source of Iodine-Induced Thyrotoxicosis, *Hormone Res.* 1987; 26, 158-171.
  20. Braverman LE. Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Austriaca* 1990; 17: Suppl 1:29-2
  21. Figge HL, Figge J. The effect of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:588-95.
  22. Martin FIR, Tres BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95: 78-82.
- 9
23. E Monteiro, A Galvao-Teles, Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone, *Br. M. J.* 1986; 292, 227-228.
  24. Sato K, Yamazaki K, Dhnishi S, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis associated with thyrotropin receptor antibody. *Thyroid.* 1998; 8: 1123-6.
  25. Harjai KJ, Licata AA, Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Pacing & Clinical Electrophysiology.* 1996 Nov; 19(11 pt 1), 1548-54.
  26. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L et al: Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2930-2933.
  27. Isidro ML: Amiodarone and thyroid function (letter). *Ann Intern Med* 1997; 127:653.
  28. E. Martino, Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole, *J. Endocrinol Invest.* 1986; 9, 201-207.
  29. Dickstein G, Shechner C, Adawi F et al: Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102:454-458.
  30. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective?. *World J Surgery* 1998; 22:537-42; discussion 542-3.

## Amiodarone Induced Thyrotoxicosis

Drugs that alter the results of thyroid function tests and the effect of treatment must always be considered in decision- making regarding p't care. Several drugs such as glucocorticoid , dopamine, octreotide, amphetamine, antihemophilic factor VIII, lithium, amiodarone....., were the drugs that can influence the thyroid function . Among which, the iodine containing drug amiodarone is frequently discussed . Amiodarone is a benzofuranic derivative rich in Iodine, it exert as a class-III anti-arrhythmic agent, especially in treating refractory ventricular fibrillation and recurrent tachycardia . Amiodarone induce thyrotoxicosis (AIT) has been reported from 1% to 23% . Treatment of AIT include discontinuing amiodarone, thionamide along or plus glucocorticoid and propranolol or plus  $KClO_4$  , If it is not feasible for amiodarone withdrawal, thyroidectomy is an alternative.



敬啓者:

本文並未同時投稿到其他刊物

晚輩 盧介祥、董秀花 敬上