

抗甲狀腺藥物 Propylthiouracil 引起之

嚴重肝毒性——病例報告

高淑敏 高雅慧* 高愛文**

國立成功大學醫學院附設醫院 藥劑部 **內科部

國立成功大學醫學院 *臨床藥學研究所

摘 要

丙硫月尿酮 (propylthiouracil, PTU) 為廣泛用於治療甲狀腺功能亢進之藥物，臨床上較常見的副作用有發燒、紅疹、白血球減少，較少發生的有胃腸症狀、顆粒性白血球減少症 (agranulocytosis)、頭昏 (dizziness) 等。而 PTU 引起肝發炎指數轉氨基醇素 (GOT、GPT) 上升的現象，大多發生於剛服用二個月，其上升情形多屬短暫且無臨床症狀，除非併有臨床症狀與膽紅素上升，否則繼續使用並小心監測肝功能之變化即可。但至目前仍有數十個個案報告顯示，PTU 不僅會造成嚴重肝毒性，甚至可能導致病患死亡。本文報告一位七十歲女性病患，因診斷為右腦阻塞性中風 (right lacunar infarction) 及甲狀腺風暴 (thyroid storm)，而給予處方 PTU 200mg q6h, Lugol's sol'n 5ml q6h, ticlopidine 100mg bid, acetaminophen 500mg q6h, dexamethasone 2mg q6h 等藥物治療，經過二個星期的治療，因病人情況獲得改善而出院，但出院後一星期，病患因全身發癢、皮膚變黃、全身倦怠及嘔吐等現象，且檢驗數據顯示：轉氨基醇素 GOT 421 IU/L, GPT 342 IU/L，總膽紅素 (Bil-T) 10.21 mg/dL，直接型膽紅素 (Bil-D) 9.18 mg/dL，病患因此再度住院。住院期間檢查之甲型、乙型和丙型肝炎病毒 (HAV-Ig M、HBsAg、Anti-HBS、HCVAb) 均呈陰性反應，抗粒腺體抗體 (antimitochondrial antibody) 1:20(-)、抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA) 1:40(-)、抗平滑肌抗體 (anti-smooth muscle antibody) 1:20(-)。故根據其臨床表現，排除其他併用藥物、病毒性肝炎、原發性膽道硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 與自體免疫疾病引起肝功能異常之相關性，所以我們相信此個案應是由於 PTU 所引起的肝臟毒性。因國內少見類似報告，故提出此個案加以討論，以供參考。

關鍵詞：丙硫月尿酮 (Propylthiouracil)

肝毒性 (Hepatotoxicity)

膽汁鬱積性肝炎 (Cholestatic hepatitis)

藥物不良反應 (Adverse drug reaction)

前言

目前用於治療甲狀腺功能亢進的口服藥物，只有 thioamidine 一類，這類藥物包括 propylthiouracil (PTU)、methimazole 以及 carbimazole，其中 carbimazole 於體內主要被代謝為 methimazole，因藥物品項稀少，所以在各國均被廣泛使用。使用 PTU 時可能造成肝臟酵素的升高，但此現象大多持續時間短暫且無臨床症狀，在降低劑量或繼續使用之後，肝臟酵素濃度大多能恢復正常，臨床上很少引起嚴重的肝毒性。但至今仍有數十個個案報告顯示，PTU 會造成嚴重的肝毒性，甚至導致病患死亡，所以使用時仍應小心監測肝功能的變化。

病例

一位七十歲女性病患，其過去病史為：高血壓已二至三年且規則服用藥物治療；雖然手部顫抖的現象已持續一至二年，但並未診治；於八十八年因意外跌倒，導致多處骨折並接受外科手術治療。患者於八十九年九月十一日因左側無力與說話不清楚 (slurred speech) 而至本院急診，當時經由電腦斷層顯示病人屬右腦阻塞性中風 (right lacunar infarction)，但病患堅持於當天辦理自動出院。隔天，病患又因無法忍受的心悸與胸悶等現象，再度至本院急診求助，並住院做進一步評估與治療。住院期間經心電圖發現患者有心房纖維顫動 (atrial fibrillation, AF)，除此之外，病患也抱怨有嘔吐及坐立不安的現象。經由臨床症狀及實驗室數據檢驗結果 (見表一)，懷疑病人為甲狀腺風暴 (thyroid storm)，並於九月十六日開始給予 PTU, Lugol's sol'n, ticlopidine, acetaminophen, dexamethasone 等藥物治療 (見表二)，經過二個星期的治療後，因病人情況獲得改善而於九月二十九日出院。患者於十月三日第一次回診時因抱怨 Lugol's sol'n 口感不佳，故醫師即將 Lugol's sol'n 停用。之後，病患因全身發癢、皮膚變黃、全身倦怠及嘔吐等現象，於十月六日至衛生署台南醫院求診，當時之檢驗數據顯示：轉氨基酵素 GOT 421 IU/L, GPT 342 IU/L，總膽紅素 (Bil-T) 10.21 mg/dL，直接型膽紅素 (Bil-D) 9.18 mg/dL，因懷疑為 PTU 引起的藥物性肝炎，同一天病患即轉至本院急診並住院治療。

病患住院後除立即停用 PTU 外，對於其他同時併用且亦曾有肝毒性報告之藥物 ticlopidine 及 acetaminophen，經過詳細評估，由於這兩藥物與 PTU 造成肝毒性臨床表徵之差異，故排除兩藥物與此事件之相關性，且繼續給予 ticlopidine 的治療。另外，對可能引起肝功能異常原因作相關的實驗室檢查，檢查結果甲型、乙型和丙型肝炎病毒 (Anti-HAV Ig M、HBsAg、Anti-HBs、HCVAb) 均呈陰性反應，抗粒腺體抗體

(antimitochondrial antibody) 1:20(-)、抗核抗體

(antinuclear antibody, ANA) 1:40(-)、抗平滑肌抗體 (anti-smooth muscle antibody)

1:20 (-)。由於檢查報告的結果與病患情況逐漸獲得改善，患者於一個月後出院，並定期回門診追蹤，同年十二月二十八日肝發炎及肝功能指數檢查結果，幾乎已

恢復正常 (GOT/GPT 49/45、Bil-T/D 1.1/0.5) 。

討論

根據研究顯示，甲狀腺功能亢進患者在尚未進行任何醫療處置之前，有高至 60% 的病人至少會有一項肝功能指數異常，這裡所謂肝功能指數包含 GOT

(glutamic oxaloacetic transaminase)、GPT (glutamic pyruvic transaminase)、ALP (alkaline phosphatase) 及 GGT (gamma glutamyl transpeptidase)，其中以 GPT 與 ALP 指數上升為最常見，但不會有膽紅素 (bilirubin) 異常的情形 1。

甲狀腺機能亢進的治療方式包括藥物、放射性碘及外科手術等三種，因治療此疾病藥物的種類少、選擇性小，所以 PTU 與 methimazole 在各國均被廣泛使用。這兩種藥物用於治療甲狀腺亢進病患，均有引起肝毒性副作用之報告，但

methimazole 造成肝毒性的典型表現為膽汁鬱積性肝炎 (cholestatic hepatitis)，而 PTU 雖也會造成膽汁鬱積性肝炎，卻以肝細胞壞死 (hepatocellular necrosis) 為主要型態 2。PTU 於臨床使用較常見的副作用有發燒、紅疹、白血球減少，較少發生的有胃腸症狀、顆粒性白血球減少症 (agranulocytosis)、頭昏

(dizziness)。而 PTU 引起肝功能指數 GOT、GPT 上升的現象，大多發生於剛服用後二個月，其上升情形多屬短暫且無臨床症狀 3，除非併有臨床症狀與膽紅素上升，否則繼續使用並小心監測肝功能之變化即可。但至目前仍有數十個個案報告顯示，PTU 不僅會造成嚴重肝毒性，甚至可能導致病患死亡。

雖然對於 PTU 造成嚴重肝毒性之發生率仍不清楚，但根據彙整個案報告的相關資料，可讓我們對這藥物不良反應有一初步的了解：PTU 引起嚴重肝毒性的不良反應，可能發生於各種不同年齡的患者 (6 歲至 64 歲)，且以女性佔多數，可能與甲狀腺亢進之疾病大多發生於女性有關；此不良反應大部分發生於開始服藥的二至三個月內 (數小時至 14 個月)，與 PTU 使用治療劑量之間並無相關；病人的臨床表徵大多顯現出黃疸、噁心、嘔吐、全身不適、肝臟呈現壓痛及腫大現象；發病之初，肝功能指數檢查結果並不一致，而且停藥之後，肝功能仍會持續惡化一至二週或更長時間之後，才会有好轉跡象 4-8，至於肝功能恢復至用藥前的時間，個案報告的差異性也很大 4。

PTU 引起肝毒性的作用機轉尚不清楚，雖對疑似個案做肝臟切片檢查，但組織學上的發現並不一致 (門靜脈發炎至大量肝細胞壞死)，由於此肝毒性與 PTU 的使用劑量並無相關，故大部分學者認為應屬過敏反應所致。會有個案發生肝毒性痊癒後再給予 PTU，結果肝毒性又再度發生 9；亦有個案服用 PTU 發生肝毒性後，改用 methimazole 來治療，結果有治療成功的個案 9-10，也有改用 methimazole 之後又發生肝毒性的案例 11，表示 PTU 與 methimazole 之間可能具有交叉過敏反應 (cross-sensitivity) 12。所以對於使用 PTU 會引起嚴重肝毒性的患者，其甲狀腺功能亢進之治療方法建議採用放射性碘 (I131)。對於用藥前肝功能指數已呈現異常或已有其他肝臟疾病之患者，服用 PTU 是否會增加發生肝毒性的機率，目前也還不清楚 13。

雖然目前已發展出許多評量表用來評估藥物與不良反應間的相關性，甚至有特定

用來評估肝毒性之評量表 14，但臨床上欲確定診斷為藥物所引起不良反應的唯一方法為再次給藥（rechallenge），可是這樣的作法不但不合乎醫學倫理，而且具有潛在的危險性。所以臨床個案若懷疑是藥物發生之不良反應，其間的相關性大多只能評估其可能性大小。最常被引用來評估藥物與不良反應間相關性的評估表為 Naranjo 等人所提出 15，本報告案例經過此表評估之結果為 " 極可能 "。此病例雖未做肝臟切片檢查，但根據其臨床表現並排除其他併用藥物、病毒性肝炎、原發性膽道硬化

（primary biliary cirrhosis, PBC）與自體免疫疾病引起肝功能異常之相關性，所以我們相信此個案應是由於 PTU 所引起的肝臟毒性。

PTU 引起嚴重肝毒性的發生率雖然不高，但由於其在甲狀腺亢進患者使用之普遍性及此副作用可能之致命性，建議開始服用前幾個月內應注意病患服藥情形，當發現肝功能指數上升至正常值上限三倍以上，應立即停藥 16，以避免發生嚴重肝毒性之副作用。

參考文獻

1. Alper G, Veli C, Miyase B. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(3): 180-3.
2. Angelica CV, Joel MG. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Hormone Res* 1985; 229-34.
3. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Int Med* 1993; 118: 424-28.
4. Ichiki Y, Akahoshi M, Yamashita N, et al. Propylthiouracil-induced severe hepatitis: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol* 1998; 33: 747-50.
5. Garty BZ, Ksuli R, Ben-Ari J, Lubin E, Nitzan M, Laron Z. Hepatitis associated with propylthiouracil treatment. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 740-2.
6. Peter SA. Propylthiouracil-associated hepatitis. *J Nat Med Assoc* 1991; 83: 75-7.
7. Hardee JT, Barnett AL, Thannoun A, Eghtesad B, Wheeler D, Jamal M. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *West J Med* 1996; 165: 144-7.
8. Ozenirler S, Tuncer C, Boztepe U, et al. Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 960-3.
9. Weiss M, Hassin D, Bank H. Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1184-5.
10. Parker WA. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Clin Pharm* 1982; 1: 471-4.
11. Mihas AA, Holley P, Koff RS, Hirshowitz BI. Fulminant hepatitis and lymphocyte sensitization due to propylthiouracil. *Gastroenterology* 1976; 70: 770-4.
12. Levy M. Propylthiouracil hepatotoxicity- a review and case presentation. *Clin Pediatr* 1993; 32: 25-9.
13. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of

experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727-33.

14. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reaction to drugs- a novel method based on the consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(11): 1323-30.

15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

16. Gerald KM, Kathy L, Olin HW, et al. American hospital formulary service drug information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacist, 2000.

Propylthiouracil Induced Severe Hepatotoxicity

— — A Case Report

Shu-Min Kao, Yea-Huei K Yang*, and Ai-Wen Kao**

Departments of Pharmacy, **Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital; and *Institute of Clinical Pharmacy,
Medical College, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, R.O.C.

Propylthiouracil (PTU) is widely used to treat patients with hyperthyroidism. The adverse effects of PTU include fever, rash, transient leukocytopenia, and, rarely, gastrointestinal discomfort, agranulocytosis, dizziness. Elevated transaminases are common in the first two months but are usually transient and asymptomatic. The severe hepatotoxicity is a very rare complication but may be fatal. We presented a 70-year-old woman who was diagnosed right lacunar infarction and thyroid storm in September 2000. Then, PTU 200mg q6h, Lugol's sol'n 5ml q6h, ticlopidine 100mg bid, acetaminophen 500mg q6h and dexamethasone 2mg q6h were administered. About three weeks after commencing PTU, ticlopidine and acetaminophen, she rapidly developed skin rash, yellow skin, fatigue, nausea and vomiting. The laboratory data showed glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 421 IU/L, glutamic pyruvic transaminase (GPT) 342 IU/L, total bilirubin (Bil-T) 10.21 mg/dl and direct bilirubin (Bil-D) 9.18 mg/dl. She admitted again in October, 2000. During admission, the test results of HAV-Ig M, HBsAg, Anti-HBsAb, HCVAb were all negative. The titers of antimitochondrial antibody, antinuclear antibody (ANA) and anti-smooth

muscle antibody were 1:20(-), 1:40(-) and 1:20(-). Viral hepatitis, primary biliary cirrhosis and autoimmune disease were ruled out by serological tests. We also ruled out the causal relationship with other concomitant medication ie. ticlopidine and acetaminophen, because the clinical manifestations of adverse drug reaction from those two drugs are different from that of PTU's. In conclusion, PTU-induced hepatotoxicity was favored in this case. (J Intern Med Taiwan 2001;12:263-268)

表一 實驗室檢查數據

日期	9/15	9/16	9/26	9/29	10/6	10/9	10/16	10/23	10/30	11/3	11/6
生化檢查											
BUN(7.0-21)	10	11	7	14	8	7	6	8	11	19	18
Cr(0.5-1.2)	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.6	0.7	0.8	0.4	0.6
GOT(5-40)	99	145	23	287	542	281	119	94	107	112	185
GPT(5-55)	81	110	28	149	377	296	104	59	51	81	213
Bil-T(0.2-1.4)		1.9			13.4	15.5	22	29.9	28.3	24.8	21.4
Bil-D(0-0.4)		1.2			12.8	14.6	18.3	26.4	19.7	20.4	17.3
GGT(8-80)					1164	777	436	232	139		
Alk-P(30-110)					841	677	509	337	291		
核醫檢驗											
T4(4.5-12.5)	24.9				7.3*						
T3(86-187)	499				162.5*						
TSH(0.5-5.6)	.002				0.06*						
血液檢查(正常值)											
WBC(3200-9200)	9.8	8.5	10.2	8.7	7.1	6.2	4.7	4.5	4	8.5	15.6
RBC(3.73-4.93)	4.41	4.46								3.18	
Hemoglobin(11.6-14.8)	12.1	12.5	12.9	13.3	13	11	10.7	10.6	7.9	9.7	10.2
Hematocrit(33.8-43.4)	36.1	36.5								27.1	
日期							10/13	10/26			
PT(10.5-13.5)		13.6					13.95	14.3	13.3	13.75	
PT(NP)		12.5					12.65	12.45	12.45	12.5	
APTT(26-38)		36.4					33.7	39.4		28.7	
APTT(NP)		31.8					32.4	32		30.8	
影像學檢查**											
超音波	1. Liver: Abnormal. The parenchyma was slight coarse. The surface was smooth. No space occupying lesion was found. 2. Intrahepatic Duct: Normal 3. Common Bile Duct: Normal, not dilatation. 4. Portal Vein: Normal 5. Pancreas: Normal 6. Spleen: Normal Diagnosis: Parenchymal liver disease.										

* 檢查日期：89.10.17

** 檢查日期：89.10.12

表二 九月住院期間之用藥

	9/13	9/14	9/15	9/16	9/18	9/19	9/20	9/21	9/22	9/25	9/29
Propranolol 10mg qid				2#			Q8h	1#q6	DC	1#q6	
Amiodarone 200mg bid		IV									
Isosorbide 10mg tid											
Aspirin 100mg qd											
Pentoxifylline 400mg tid											
MgO 250mg tid										qid	2#tid
Fludiazepam 0.25mg tid											
Unasyn 1.5g q6h											
Gentamicin 80mg q8h											
Propylthiouracil 200mg q6h											
Lugol's sol'n 5ml q6h					Q12h						
Acetaminophen 500mg q6h											
Dexamethasone 2mg q6h											
Famotidine 20mg q12h											
Risperidone 1mg bid											
Ticlopidine 100mg bid											
Lorazepam 2mg hs											
Haloperidol 5mg bid											

註：以斜體字表示藥品為病患九月底之出院帶藥。

