

Propylthiouracil (PTU) 在甲狀腺亢進治療是否應該退居二線？

蔡涵凱¹ 魏淑儀² 林興中³

¹ 高雄榮民總醫院屏東分院 新陳代謝科

² 高雄市立聯合醫院 一般內科

³ 高雄榮民總醫院 新陳代謝科

摘要

甲狀腺亢進治療藥物 Propylthiouracil (PTU) 是治療上常用的處方，在 2009 年因為美國食品藥物管理局發表一篇警告，提醒臨床醫師注意可能之急性肝炎風險，應該避免第一線使用，但是一直很少有研究討論除了顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis) 與急性肝炎之外，嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis) 也是一種嚴重的副作用。本文就近期的研究論文與治療指引，作一個重點式的文獻回顧。

關鍵詞：嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎 (Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis)
甲狀腺亢進治療藥物 Propylthiouracil (PTU)

前言

甲狀腺亢進是內分泌疾病中相當常見的一種疾病，國外曾經有研究指出，約有 2% 的女性以及 0.2% 的男性會遇到這個問題。¹ 在台灣地區，治療甲狀腺亢進的方式多以藥物控制為主，主要為 Thionamide 系列的藥物：Propylthiouracil (PTU)，Methimazole (MMI)，Carbimazole (CBZ)。這些藥物最早於 1943 年發現²，其機轉主要在抑制碘在甲狀腺中的有機化以及抑制 Iodotyrosines 合成甲狀腺素 (Tri-iodothyronine T3 以及 Thyroxine T4)，其中 PTU 在週邊組織更可以抑制 5'-monodeiodinase，阻止 T4 轉變為 T3。

副作用

甲狀腺亢進治療藥物的副作用相當多種類 [附表 1]^{3,4,5}，常見而輕微的包括皮膚症狀 (癢疹、紅疹、蕁麻疹)、關節疼痛、關節炎、腸胃症狀...等等，約有高達 13% 的甲狀腺亢進治療藥物使用者，會出現這些症狀。如果病患對其中一種藥物有這些副作用，則同時對另一種藥物也有副作用的機會高達 50%。比較嚴重的副作用包括顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)、急性肝炎與嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis)，通常如果病人有發生嚴重之

附表 1：甲狀腺亢進治療藥物的副作用^{3,4,5}

| 副作用 | 發生頻率 | |
|--|----------|---------|
| | PTU | MMI |
| 全部副作用 ⁴ | 3.3% | 7.1% |
| 皮膚症狀 (skin reactions) ³ | 4~6 % | 4~6 % |
| 關節疼痛 (arthralgias) ³ | 1~5% | 1~5% |
| 腸胃症狀 (gastrointestinal effects) ³ | 1~5% | 1~5% |
| 多發性關節炎 (polyarthritis) ³ | 1~2% | 1~2% |
| 顆粒性白血球缺乏症 (Agranulocytosis) ⁴ | 0.1~0.5% | 較少 (附註) |
| 急性肝炎 (acute hepatitis) ⁵ | 0.1~0.2% | 無 |
| 味覺與嗅覺異常 (abnormal sense of taste or smell) ³ | 無 | 少見 |
| 嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎 (ANCA-positive vasculitis) ⁵ | 少見 | 非常少見 |
| 膽汁滯留性黃疸 (Cholestasis) ⁵ | 無 | 少見 |
| 低凝血酶原血症 (Hypoprothrombinemia) ⁵ | 少見 | 無 |
| 低血糖症 (hypoglycemia) ⁵ | 無 | 少見 |
| 其他血液疾病 ³ | 非常少見 | 非常少見 |
| 胰臟炎 (pancreatitis) ⁵ | 非常少見 | 非常少見 |
| 涎腺炎 (Sialadenitis) ⁵ | 無 | 非常少見 |

附註：顆粒性白血球缺乏症 (Agranulocytosis) 的發生率在 PTU 使用者為 0.4%，而在 MMI 使用者則為 0.1%⁴。

副作用，則會禁止病人再使用此類藥物。

顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)

顆粒性白血球缺乏症發生率大約為 0.1~0.5%⁶，臨床上多以發燒及口咽部感染來表現，多發生在開始用藥的三個月內，但是一年後還是有可能會發生，停藥後再使用也被發現發生的機率會較高。此外，有研究指出低劑量的 MMI(每天 5~15 毫克) 相較於 PTU 或高劑量 MMI 使用 (每天 >20 毫克)，發生顆粒性白血球缺乏症的風險較低⁷。日本有一篇研究指出，在用藥開始的前 2 個月，每隔 2 周檢驗一次白血球，有 78% 的機會在症狀發生前，即可提早偵測出顆粒性白血球缺乏症⁸。此外，再生不良性貧血 (aplastic anemia)、血小板過低症 (thrombocytopenia) 與白血球減少症 (leucopenia)，也都有發生的可能。如果產生了顆粒性白血球缺乏症，應立即停藥，再給予隔

離及適當的抗生素治療，一般在數日到二週左右，白血球即可慢慢恢復到正常範圍內。有一些研究也提出以白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 使用在此類病人，但是統計上並未能有意義的提早白血球缺乏症的恢復⁹。

急性肝炎 (acute hepatitis)

急性肝炎發生機率約為 0.1~0.2%¹⁰。甲狀腺亢進疾病本來就容易造成肝功能指數與黃膽指數上升，有些學者認為這是因為肝臟細胞耗氧量增加與鬱血性心衰竭併肝鬱血所造成的結果^{11,12}。而美國食品藥物管理局也在 2009 年發表一篇警告，通知 PTU 有可能造成嚴重肝臟傷害與急性肝衰竭，甚至有致命與需要肝臟移植之危險。有研究指出在成人使用 PTU 造成肝炎的發生率約為 1/10,000，但是在兒童的發生率即提高為 1/2,000^{13,14}。相對的，MMI 多是造成膽汁滯留性黃疸 (cholestasis)，而非肝細胞的發炎破壞。

嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis)

嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎發生機會就比前二者更少，臨床表現部分也相當多變，由輕度皮膚表現 (leukocytoclastic vasculitis) 到嚴重腎臟 (crescentic glomerulonephritis) 與呼吸道 (alveolar hemorrhage) 表現，都可能發生，也可能以肌肉、腸胃、血液與神經系統之病症表現。在 2010 年，更有一病例報告發現 PTU 造成的無明顯咳血症狀之潛在肺出血¹⁵。許多甲狀腺亢進治療指引中，甚至未提及 ANCA vasculitis 可能引發之肺部與腎臟病變，這樣容易造成臨床醫師忽略了病人的定期追蹤檢驗與不明顯的初期症狀。首篇 ANCA-positive vasculitis associated with PTU 的研究在 1993 年發表¹⁶。而國內期刊也曾於 2005 年，刊登一篇 PTU-associated ANCA resulted microscopic polyangiitis and pulmonary-renal syndrome¹⁷。國外有研究指出，因葛瑞夫茲病 (Graves' disease) 接受 PTU 治療者中，有 33.3% 可以出現 p-ANCA 陽性反應，而接受 MMI 者只有 15.9%，未接受治療者為 4.6%¹⁸，台灣本土資料則顯示，接受 PTU 治療者有 31.9% 呈現 perinuclear pattern ANCA (p-ANCA) 陽性，23.4% anti-myeloperoxidase (ANCA-MPO) 呈現陽性，而接受 CBZ 治療者的抗體表現也有 7.1% (p-ANCA) 與 2.4% (ANCA-MPO)¹⁹。如果病人之前曾長時間使用 PTU 治療後，再復發時重新加上 PTU 則更容易發生 ANCA 陽性反應。但是臨床上並非每一位 ANCA 陽性者都會發生血管炎，目前臨床機轉仍未明。有些學者認為 PTU 會在嗜中性白血球中堆積，進一步與骨髓過氧化酶 (myeloperoxidase, MPO) 抗原結合，從而誘發了自體免疫抗體的產生，造成血管炎²⁰。另外有學者則認為是因為甲狀腺過氧化酶 (thyroid peroxidase, TPO) 與 MPO 是同一個基因家族的生產物，因此甲狀腺過氧化酶抗體 (Anti-TPO antibody) 可能會攻擊 MPO²¹。而 MPO 本身也會

將 PTU 轉換為具有細胞毒性的過渡產物或是自由基 (free radical)²²。也有研究認為這些物質會直接傷害血管壁，造成血管炎²³；或認為這些物質是透過刺激免疫系統的 T 細胞免疫反應，進一步啟動 B 細胞免疫反應，才形成這麼多變的臨床反應²⁴。因此一些病毒或細菌的感染，可能活化嗜中性白血球，造成大量的 MPO 被釋放出來與 PTU 作用，啟動這個免疫連鎖反應。許多案例報告也都提到病人在發病前，曾有感染症的出現。大部分的嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎患者只要停藥，其發炎反應都會快速改善，但是仍有些病人需要類固醇或其他免疫抑制劑的幫助，特別是有波及到腎臟或肺部的病人。

結論

由於 PTU 在甲狀腺亢進的病人相對於 MMI 使用，無論在顆粒性白血球缺乏症、急性肝炎或是嗜中性白血球細胞質抗體陽性血管炎，都有較高的危險性，特別是在兒童使用上，有更高的急性肝炎風險，因此美國甲狀腺協會與美國食品藥物管理局，都發表聲明，建議不要將 PTU 放在第一線使用，除非病人屬於以下狀況：

一、第一孕期的孕婦。有些研究認為 MMI 與新生兒先天皮膚發育不全有相關²⁵，但是基於急性肝炎之風險，可以在第二或第三孕期將 PTU 換回 MMI。

二、致命型的甲狀腺毒血症或是甲狀腺風暴。PTU 在週邊組織可以抑制 5'-monodeiodinase，以阻止 T4 轉變為 T3。

三、病人在使用 MMI 時發生較輕微之副作用，而臨床上又不適合接受放射碘治療或是手術治療。

而在使用 PTU 的病人身上，除了要注意是否有發生白血球降低與肝功能異常之外，也要留心血管炎表現之皮膚症狀、肺部症狀與腎臟功能之追蹤，以利早期發現異常，及早停藥與介入治療。

參考文獻

1. Franklyn J. Thyrotoxicosis. *Clin Med* 2003; 3: 11-5.
2. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Pharmacology and toxicity of thionamides. UpToDate <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-toxicity-of-thionamides>.
3. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review. *Endocrine* 2010; 38:1; 24-8.
4. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003: 374-421.
5. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
6. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-65.
7. Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HGM. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: Incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003; 72: 248-54.
8. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150: 621-4.
9. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999; 9: 29-31.
10. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-76.
11. Salata R, Klein I, Levey GS. Thyroid hormone homeostasis and the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 29-34.
12. Wang MC, Ko WS, Chen CY, Luan TS, Ho CH. Propylthiouracil-Induced Toxic Hepatitis-Report of One Case. *J Int Med Taiwan* 2008; 19: 266-9.
13. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1881-2.
14. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 19: 673-4.
15. Tu YL, Tsai YC, Huang JL, Huang JL, Yao TC. Occult Pulmonary hemorrhage as a rare presentation of propylthiouracil-induced vasculitis. *Pediatrics* 2011; 127; e245-9.
16. Dolman KM, Gans RO, Veervat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-2.
17. Shu CC, Weng SF, Hsieh SC, Huang TS. PTU-Associated ANCA Resulted Microscopic polyangiitis and pulmonary-renal syndrome. *J Int Med Taiwan* 2005; 16; 5: 230-5.
18. Harper L, Chin J, Daykin A, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 671-5.
19. Huang CN, Hsu TC, Chou HH, et al. Prevalence of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil or methimazole in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 274-9.
20. Lee E, Hirouchi M, Hosokawa M, et al. Inactivation of peroxidases of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2151-3.
21. Kimura S, Ikeda-Saito M. Human myeloperoxidase and thyroid peroxidase, two enzymes with separate and distinct physiological functions, are evolutionarily related members of the same gene family. *Proteins* 1998; 3: 113-20.
22. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994; 266: 810-3.
23. Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. *Clin Nephrol* 1997; 47: 336-40.
24. Von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E. Neutrophils and drug metabolism [letter]. *Science* 1995; 268: 585-6.
25. Mashio Y, Beniko M, Ikota A, Mizumoto H, Kunita H. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 119: 139-44.

Should Propylthiouracil (PTU) Be Used As Second Line Drug for Hyperthyroidism?

Han-Kai Tsai¹, Shu-Yi Wei², and Hing-Chung Lam³

*¹Division of Endocrinology and Metabolism,
Kaohsiung Veterans General Hospital Pingtung Branch;*

²Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal United Hospital;

³Division of Endocrinology and Metabolism, Kaohsiung Veterans General Hospital

Propylthiouracil (PTU) is a common medication to treat hyperthyroidism. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has added a boxed warning to labeling about the increased risk of hepatic failure with the use of propylthiouracil in June, 2009. However, there are few papers to discuss other adverse effects of PTU, other than agranulocytosis and acute hepatic failure, such as antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. Here we review the literature of PTU-related ANCA-positive vasculitis and related adverse complication. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 238-242)