

Amiodarone 引發甲狀腺毒症合併 Propylthiouracil 引發急性肝炎 — 案例報告

張維倫

汐止國泰綜合醫院 內分泌新陳代謝科

摘要

Amiodarone 為一高碘含量的抗心律不整藥物，在各個器官有許多不同的副作用，在甲狀腺方面可能造成甲狀腺毒症或甲狀腺機能低下，兩者的盛行率依各地區碘攝取量差異而有所不同。本案例為一 57 歲男性，因心房顫動長期服用 amiodarone 治療，使用 amiodarone 兩年後突然發生急性心臟衰竭合併肺水腫與呼吸衰竭住院。甲狀腺功能檢測結果符合甲狀腺毒症診斷，但並沒有出現凸眼、甲狀腺腫大或甲狀腺自體免疫抗體。因病患甲狀腺毒症合併嚴重心血管功能不良，合併使用高劑量 propylthiouracil (PTU) 與 hydrocortisone 治療。治療 3 日後出現急性肝炎，無法排除為藥物造成，因此停用 PTU 及 hydrocortisone，並改用 methimazole 治療，後續追蹤肝指數逐漸下降至正常。出院後僅使用 methimazole 治療，但甲狀腺功能不但沒有下降還回升至住院前的水準，因此請病患再次住院給予類固醇治療，治療後甲狀腺功能逐步下降。期望藉由此案例報告，討論 amiodarone 引發甲狀腺毒症的臨床特徵、分型與治療，並探討甲狀腺毒症併發 PTU 引起之肝毒性時之治療選項。

關鍵詞：甲狀腺毒症 (Thyrotoxicosis)

Amiodarone 引發甲狀腺毒症 (Amiodarone-induced thyrotoxicosis)

Propylthiouracil 引起之肝毒性 (Propylthiouracil-associated hepatitis)

前言

Amiodarone 為治療心室上心律不整的重要藥物，但長期使用此藥有可能引發一些嚴重的副作用，其中之一即為 amiodarone 引起之甲狀腺機能異常。Amiodarone 為 benzofuran 之碘化衍生物，每分子中的碘含量約占總質量的 37%¹，若每日服用 amiodarone 100-600 mg，則每日碘的攝取量會達到 3-21 mg，超出一般人碘建議攝取量 150 μ g 約 35 至 140 倍。另外，

此藥本身結構亦和人體之四碘甲狀腺素 (T4) 及三碘甲狀腺素 (T3) 相似，作用在肝臟及腦下垂體有甲狀腺素類似物的效果。Amiodarone 可能引發甲狀腺毒症或甲狀腺機能低下，其盛行率視每個地區碘攝取量足夠與否有所差異。根據台北榮總發表的回溯性世代研究，在台灣服用 amiodarone 的病患中 4% 會引發甲狀腺毒症，13.1% 會引發甲狀腺機能低下²。

Amiodarone 引發甲狀腺毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT) 依致病機轉分為兩

種，Type 1 AIT 為碘誘發之甲狀腺機能亢進，其主要治療方法為抗甲狀腺藥物（如：propylthiouracil、methimazole 或 carbimazole）；Type 2 AIT 為藥物本身毒性導致之破壞性甲狀腺炎，其主要治療方法為皮質類固醇（glucocorticoid）¹。此二型甲狀腺毒症的治療方式有相當大的差異，因此臨床上的鑑別診斷有相當大的重要性。

病史及診察資料

病人為一 57 歲男性，於 2014 年 5 月因急性心肌梗塞及心臟衰竭住院，住院中發現心房顫動（Atrial fibrillation）因而開始長期服用 amiodarone 每日 200mg。病人使用 amiodarone 前並無甲狀腺病史，2015 年 2 月曾檢測過 free T4 1.21 ng/dl (reference range : 0.61~1.24) 及 TSH 1.54 uIU/ml (reference range : 0.4~4.4) 皆在正常範圍內。

2016 年 10 月，病患因數週內頻繁出現心悸及胸悶情形至急診求診。病患抵達急診時血壓為 154/82 mmHg、脈搏為 87 次/分、呼吸速率為 18 次/分、體溫為 36.3°C、血氧濃度為 95%，理學檢查發現兩側肺部濕囉音及雙側下肢水腫。

病患於急診室時呼吸窘迫情形快速惡化，FiO₂ 28% 狀況下動脈氣體分析顯示 pH 7.06 (reference range 7.35~7.45)、PaCO₂ 75.4 mmHg (reference range 35~45)、PaO₂ 152.1 mmHg (reference range 83~108)、HCO₃ 21.7 meq/L (reference range 21~28)。胸部 X 光呈現心臟擴大及雙側肺水腫。此外，抽血檢測結果沒有發現急性心肌梗塞或感染情形。心臟超音波顯示左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 為 31%、電腦斷層血管造影並未發現肺栓塞。病患因心臟衰竭惡化合併肺水腫及急性呼吸衰竭接受氣管內管插管及呼吸器輔助。因病患長期服用 amiodarone 並且出現不明原因之心臟衰竭惡化，急診醫師給予甲狀腺功能檢測，檢查結果 TSH 0.02 uIU/ml、free T4 5.38 ng/dl、T3 282.4 ng/dl (reference range 75~160)，free T4 及 T3 上升合併 TSH 抑制符合甲狀腺毒症診斷。

因懷疑甲狀腺毒症導致心臟衰竭惡化，心臟內科醫師緊急照會內分泌科醫師評估。病患先前並無甲狀腺病史，近期內亦沒有上呼吸道感染或發燒症狀。理學檢查顯示無凸眼、無甲狀腺腫大或結節、無甲狀腺壓痛情形。病患出現甲狀腺毒症合併心臟衰竭惡化及急性呼吸衰竭，無法排除甲狀腺風暴，建議合併使用 propylthiouracil (PTU) 200mg Q6H 及 hydrocortisone 100mg Q8H 治療。病患長期使用 amiodarone 加上電腦斷層檢查時才注射含碘顯影劑，故未給予 Lugol's solution 治療。另外，與心臟科醫師討論後認為目前心房顫動情形給予速率控制及抗凝血藥物即可，故予停用 amiodarone。

住院第三日追蹤 T3 89.6 ng/dl、TSH-receptor Ab 3.8% (reference range 0~15)、Anti-Thyroglobulin Ab <0.9 IU/ml (reference range <4)、Anti-Thyroid peroxidase Ab 0.7 IU/ml (reference range <9)，T3 已降至正常，甲狀腺自體免疫抗體數值皆於正常範圍內。血氧及生命徵象穩定，病患順利脫離呼吸器。然而，肝指數 GPT 由兩天前 56 IU/L (reference range 5~35) 上升至 1349 IU/L，GOT 為 597 IU/L (reference range 5~35)。病患沒有 B 型肝炎或 C 型肝炎病史，此次住院中亦沒有出現休克情形，因此無法排除 PTU 引起之肝毒性，故將 PTU 200mg Q6H 換為 methimazole 5mg QD 並停用 hydrocortisone。住院第六日追蹤 GPT 286 IU/L、GOT 41 IU/L、free T4 4.98 ng/dl，確認肝功能穩定後將 methimazole 調為 5mg TID。

出院後回內分泌科門診追蹤，甲狀腺超音波顯示左右側甲狀腺大小分別為 1.93 x 2.17 cm 及 2.26 x 2.16 cm、甲狀腺組織呈現均質回音、無甲狀腺結節、彩色都普勒超音波無血流信號。實驗室檢查顯示 T3 285.6 ng/dl、free T4 5.35 ng/dl、GPT 31 IU/L、GOT 24 IU/L。出院後在僅使用 methimazole 5mg TID 治療的狀況下，甲狀腺功能不但沒有進一步降低，T3 及 free T4 反而回升至先前入急診治療時的水準，懷疑為 amiodarone 引發甲狀腺毒症第二型 (Type 2 AIT)。因病患先前有甲狀腺毒症合併心臟衰竭的紀錄，建議病患再次住院並給予靜脈注射

methylprednisolone 40mg Q8H 治療。再次住院後第四日追蹤 T3 降至 128.6 ng/dl，故將靜脈注射類固醇逐漸減量。再次住院後第 15 日出院，出院前 free T4 2.2 ng/dl、T3 57 ng/dl，出院帶藥為口服 prednisolone 10mg BID 及 methimazole 5mg BID。

病患 free T4 及 TSH 分別於開始使用皮質類固醇後四個月及六個月恢復至正常範圍。病患於 2017 年 06 月停用 prednisolone，總計使用類固醇 6.5 個月。停用類固醇後三個月追蹤並未出現甲狀腺毒症復發或繼發甲狀腺機能低下的情形。

討 論

診斷 AIT 首先須排除葛瑞夫茲氏症 (Graves' disease)、毒性多結節甲狀腺腫 (Toxic multinodular goiter)、毒性單一節結 (Autonomously functioning thyroid nodule) 及亞急性甲狀腺炎 (Subacute thyroiditis) 等常見造成甲狀腺毒症的原因。

台灣的流行病學資料顯示 AIT 的好發年齡為 54.7 ± 18.1 歲，男女比例分別為 52.4% 及 47.6%，平均在服用 amiodarone 後 456 ± 350 天後發病²。義大利 Bogazzi 等人的研究顯示服用 amiodarone 後的任何時間點皆可能發生 AIT，甚至在停用 amiodarone 後 2 年內仍可能發生³。停藥後仍會發病主要是因為 amiodarone 及其活性代謝物 desethylamiodarone 皆有相當長的半衰期，分別為 40 天及 57 天，再加上 amiodarone 本身為一高度脂溶性的藥物，其藥物在體內分布的體積約為 60 l/kg，在體內的存量相當大¹。因此，除了服用 amiodarone 時須定期監測甲狀腺功能外，停用藥物後 2 年內也建議繼續追蹤。

AIT 除了沒有葛瑞夫茲氏症的眼凸症狀，其餘甲狀腺毒症的臨床表現也較不典型。一個原因是因為 AIT 好發年紀相對年長，容易以冷漠性甲狀腺毒症 (Apathetic thyrotoxicosis) 表現；另一個原因是 amiodarone 雖然在心律不整用藥中歸類在 Vaughan Williams 分類中的 Type 3，但它本身也有 Type 2 β -blocker 的作用，會

抑制心悸及手抖等甲狀腺毒症的典型症狀。因此，除了透過定期抽血追蹤甲狀腺功能，若病患於服用 amiodarone 期間出現心臟功能惡化、心律不整加劇、心律去顫器作動增加或服用 warfarin 的病患出現異常延長之凝血時間皆須評估是否出現甲狀腺功能異常¹。

服用 amiodarone 病患若實驗室檢查出現 free T4 升高及 TSH 抑制等典型甲狀腺毒症變化，再排除其他常見甲狀腺毒症原因後，則可懷疑病患出現 AIT。此時須進一步搜集臨床資訊，以區分病患是 Type 1 AIT (碘誘發之甲狀腺機能亢進) 或 Type 2 AIT (藥物本身毒性導致之破壞性甲狀腺炎)。一般來說，若是病患在服用 amiodarone 之前本身就有甲狀腺疾患、甲狀腺腫或血液檢測出現自體免疫性甲狀腺抗體者較容易發生 Type 1 AIT。甲狀腺超音波檢測若呈現結節性甲狀腺腫合併彩色都普勒超音波顯示血流增加較傾向為 Type 1 AIT；甲狀腺超音波檢測若為正常或縮小之甲狀腺合併彩色都普勒超音波顯示無血流反應則較傾向為 Type 2 AIT。碘-131 甲狀腺掃描在 Type 2 AIT 病患因甲狀腺細胞發炎破壞，甲狀腺放射碘攝取率通常 $<3\%$ ；但在 Type 1 AIT，由於長期服用 amiodarone，病患本身碘含量已屬過量，放射碘攝取率結果可能出現偏低、正常或增加的情形。因此，目前認為使用碘-131 甲狀腺掃描來為 AIT 分型的幫助不大⁴。近年研究顯示 Technetium-99 methoxy-isobutyl-isonitrile 甲狀腺核子醫學掃描 (^{99m}Tc-MIBI Scan) 對於 AIT 的分型似乎較有幫助⁵。在 Type 1 AIT 病患 ^{99m}Tc-MIBI 會呈現正常攝取或增加攝取，於 Type 2 AIT 病患上 ^{99m}Tc-MIBI 則無攝取，兩型之間不像做碘-131 甲狀腺掃描時檢查結果會有重疊情形⁶。根據義大利 Bogazzi 等人於 1980 年至 2006 年的 AIT 分型盛行率調查顯示，1980 年時 Type 1 AIT 佔 60%，Type 2 AIT 佔 40%。至 2006 時 Type 1 AIT 盛行率反而降至 11%，Type 2 AIT 盛行率上升至 89%。作者推測可能隨著近年來對 AIT 的注意增加，在選擇性使用 amiodarone 的病患，通常會事先做甲狀腺評估，在明顯已有甲狀腺疾病患者 (較容易發生 Type 1 AIT) 可能就會改

用其他抗心律不整藥物；反而在無明顯甲狀腺疾病的患者（較容易發生 Type 2 AIT）會接受到 amiodarone 治療，故 Type 2 AIT 盛行率逐年上升⁷。

Type 1 AIT 治療方法為抗甲狀腺藥物，因病患體內碘含量過多，所以通常須使用較高劑量的抗甲狀腺藥物，如等同於每日 methimazole 40mg 的抗甲狀腺藥物，且病患達到甲狀腺機能正常 (Euthyroid) 的時間也較治療一般甲狀腺機能亢進長，平均 3~6 個月。Type 2 AIT 治療方法為等同於 prednisolone 40mg 的皮質類固醇治療 2~4 週，之後 2~3 個月再逐步減少並停用類固醇。AIT 雖然依致病機轉分為兩型，但有部分病人是屬於混和型 (mixed type，同時出現碘誘發之甲狀腺機能亢進及破壞性甲狀腺炎)，再加上診斷甲狀腺毒症的當下不見得可以完全區分病患究竟屬於哪一型，因此在嚴重的心血管功能不良 (cardiovascular compromise) 病患建議同時使用抗甲狀腺藥物及皮質類固醇治療，待分型確立或心血管功能穩定後再依個別方式治療⁵。

在診斷 AIT 後，除了針對各型之藥物治療外，是否停用 amiodarone 目前仍尚未有定論。支持停用 amiodarone 的理由為在持續使用 amiodarone 的狀況下，AIT 的療程會較為延長而且治療成功後也較容易復發。所以在有

其他心律不整替代用藥的情況下，會建議停用 amiodarone。支持續用 amiodarone 的理由為：
1. amiodarone 本身為高度脂溶性藥物體內存量很多，且半衰期長，停藥後藥物仍會存在體內數個月。
2. amiodarone 在心臟有 T3 拮抗劑的作用，且 amiodarone 可抑制 T4 轉換為 T3，因此停藥後反而有可能使心律不整惡化。
3. Type 2 AIT 病患在不停用 amiodarone 的狀況下，治療效果仍相當良好。
4. amiodarone 本身在嚴重的心律不整時常為一無法取代的藥物。在實務上，目前美國甲狀腺學會建議需評估個別病患狀況並與心臟科醫師討論後，決定是否停用 amiodarone⁵。

本案例病患因急性心臟衰竭合併肺水腫及急性呼吸衰竭入院，診斷甲狀腺毒症後因生命徵象不穩定合併使用高劑量 PTU 及 hydrocortisone，病患於三日後發生急性肝炎，無法排除為 PTU 引起之肝毒性。使用 PTU 的病患中約 4% 會出現嚴重肝指數異常，約 0.01% 會發生肝臟衰竭。目前除非在妊娠第一期的懷孕婦女、甲狀腺風暴或對 methimazole 有不良反應但不願接受手術或放射碘治療的病患才會使用 PTU 治療甲狀腺毒症，其餘狀況均建議優先使用 methimazole。根據 2016 年美國甲狀腺學會的治療指引，若病患服用 PTU 後肝指數 (transaminase) 上升超過正常上限 3 倍，須停用 PTU，並考慮將

表一：Amiodarone 引發甲狀腺毒症分型比較⁴

	Type 1	Type 2
致病機轉	碘誘發甲狀腺機能亢進	破壞性甲狀腺炎
Amiodarone 治療前潛在甲狀腺疾患	有	無
甲狀腺超音波	瀰漫性或結節性甲狀腺腫	正常
彩色都普勒超音波	血流增加	無血流信號
碘 -131 甲狀腺掃描	攝取減少 / 正常 / 增加	攝取減少 / 無攝取
MIBI Scan	攝取正常 / 增加	無攝取
甲狀腺自體免疫抗體	有時出現	通常沒有
自發性緩解機會	無	可能
藥物治療方式	抗甲狀腺藥物	皮質類固醇
AIT 緩解後出現甲狀腺機能低下	無	可能

抗甲狀腺藥物轉換為 methimazole⁵。Waseem 等人亦曾報導在出現 PTU 引起肝毒性後，將 PTU 轉換至 methimazole 及 lithium 後治療成功的案例⁸。惟若轉換至 methimazole 後肝功能仍持續惡化，則須考慮血漿分離術 (plasmapheresis) 及緊急甲狀腺手術以控制甲狀腺毒症。

結 論

Amiodarone 雖然有許多心臟以外的副作用，但在治療心室上心律不整仍為一不可或缺的藥物。在甲狀腺方面，建議臨床醫師在使用 amiodarone 前先評估病患本身是否有甲狀腺疾病，在用藥後 3 個月內要監測一次甲狀腺功能，之後則每 3~6 個月定期追蹤甲狀腺功能。因為病患停用 amiodarone 後 2 年內都可能發生甲狀腺機能異常，所以建議病患在停藥後 2 年內仍須追蹤甲狀腺功能。一旦病患出現甲狀腺毒症，需盡可能蒐集臨床資訊為病患分型 (表一)⁴，若無法區分或在嚴重心血管功能不良的病人建議先併用抗甲狀腺藥物及皮質類固醇，待病況穩定或分型確定後再依個別方式治療。

參考文獻

1. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34-41.
2. Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 405-11.
3. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340-8.
4. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529-35.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343-421.
6. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423-9.
7. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533-7.
8. Waseem M, Seshadri KG, Kabadi UM. Successful outcome with methimazole and lithium combination therapy for propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 1998; 4: 197-200.

Amiodarone-induced Thyrotoxicosis with Propylthiouracil-associated Hepatitis: A Case Report

Wei-Lun Chang

*Metabolism and Endocrinology Division, Department of Medicine,
Sijhih Cathay General Hospital*

Amiodarone is an iodine-rich drug mainly used for arrhythmia control. Although very effective, amiodarone has many side effects. Some of the side effects involve the thyroid gland. Using amiodarone may lead to either thyrotoxicosis or hypothyroidism, depends on the patient's iodine status and underlying thyroid disease. In patient with thyrotoxicosis, amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) can be divided into two types according to pathogenesis. Type 1 AIT is iodine-induced hyperthyroidism. Type 2 AIT is amiodarone-induced destructive thyroiditis. The treatment is quite different between these 2 types and the differentiation is important. We present a case of amiodarone-induced destructive thyroiditis who received amiodarone therapy (200mg per day) for 2 years. Acute hepatitis was noted 3 days after treatment with large dose propylthiouracil (200mg Q6H) and resolved after withdrawal of propylthiouracil. The literature reviews focus on the identification of AIT, the differentiation between two types of AIT, the treatment for AIT and propylthiouracil-associated hepatitis. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 54-59)