

疑 Methimazole 引起 Agranulocytosis 之案例

彰化基督教醫院藥學部藥師 蕭淑婷、陳昱旻

摘要

Methimazole 為常見治療甲狀腺亢進的 thionamide 類藥物，而 methimazole 可能有皮疹、蕁麻疹、關節疼痛及腸胃道、血液等相關副作用，其中顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis) 雖然罕見，卻是嚴重且可能致命的副作用。本案例為47歲女性患者，服用 methimazole 一個多月後因不明發燒及食慾改變就醫，檢驗值為白血球 (WBC) $0.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ，Neutrophil 為0.8%，懷疑可能是 methimazole 引起的 agranulocytosis，因而停用該藥，並給予抗生素 cefepime、G-CSF 治療，直到約13天後 WBC 和 Neutrophil 才逐漸恢復正常，且症狀緩解。

關鍵字：methimazole、agranulocytosis、案例報告

壹、前言

甲狀腺機能亢進 (Hyperthyroidism) 之治療主要依賴藥物治療來干擾甲狀腺荷爾蒙合成，最常用是 thionamide 類藥物，有 methimazole、carbimazole、propylthiouracil 三種¹，其作用機轉是抑制碘有機化和抑制 iodotyrosine 相結合成為甲狀腺素，此外如 propylthiouracil 尚可抑制周邊四碘甲狀腺素 (tetraiodothyronine, T₄) 轉變成三碘甲狀腺素 (triiodothyronine, T₃)。其次也可實行手術或放射碘治療破壞腺體改變組織來治療。

抗甲狀腺藥物的優點是有效、方便、便宜，可控制患者病情，讓症狀得到緩解，且患者仍保有甲狀腺功能。然而抗甲狀腺藥物仍有許多副作用，如皮膚症狀 (癢疹、紅疹、蕁麻疹)、關節疼痛、關節炎、腸胃症狀等²，其中罕見但非常嚴重的是顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)，報告指出其發生率

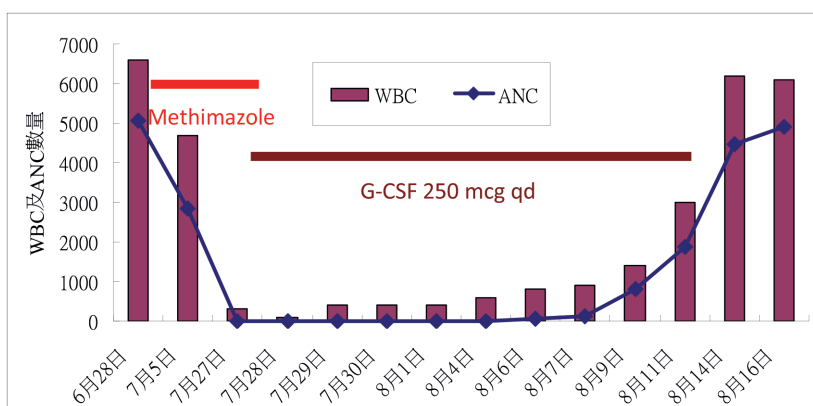
約為0.1-0.5%，雖屬罕見，但致死率卻高達21.5%^{3,4}。以下報告一個疑似 methimazole 引起顆粒性白血球缺乏症的案例。

貳、案例

一名47歲女性，在2013年6/13因為心悸前來本院就診，抽血檢驗發現 T₄ > 30 ng/dL、TSH 0.01 $\mu\text{IU/mL}$ ，醫師診斷為 Graves' disease，醫師處方 methimazole (5 mg) 2# bid 于患者。6/20複診後醫師提高 methimazole (5 mg) 至3# bid。6/28因不明發燒收住入院，此時白血球 (WBC)： $6.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、Neutrophil：76.5%皆屬正常。因為胸部X光檢查發現胸腔積液，懷疑有肺炎，經使用 Ampicillin/Sulbactam 治療，之後生命現象趨於穩定在7/8出院，並處方 methimazole (5 mg) 3# bid 繼續服用。7/27因不明發燒再度入院，此時 WBC： $0.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、Neutrophil：0.8%，計算 ANC (absolute

neutrophil counts) 為 $2.4/\mu\text{L}$ ，懷疑是 methimazole 引起的 agranulocytosis，且併發嚴重感染，因而停用 methimazole，並給予 Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 治療 (7/27-8/12)，同時使用廣效性針劑抗

生素 cefepime 控制感染，直到8/7ANC 為 126，爾後 ANC 逐漸上升 (圖一)，8/12停用 G-CSF，病人也在8/15從加護病房轉入慢性照護病房繼續治療。



圖一 案例用藥史及 WBC、ANC 數量

參、討論

Agranulocytosis 是一種急性的顆粒性白血球缺乏症狀，定義為 absolute neutrophil counts (ANC) 小於 $100/\mu\text{L}$ 。ANC 指嗜中性白血球 (neutrophil) 之多形核白血球 (segment) 及帶狀白血球 (band) 的數量，計算公式如下： $\text{ANC} = (\text{seg \%} + \text{band \%}) \times \text{WBC}$ 。

由於顆粒性白血球可控制發炎反應，尚會吞噬和破壞外來物，當它數量急遽下降時代表免疫系統受到抑制，此時就容易遭受到嚴重感染甚至威脅生命³。本案第二次入院時，計算 ANC 是 $2.4/\mu\text{L}$ ，可確診為 agranulocytosis。

引起 agranulocytosis 的原因有自身免疫性疾病、骨髓疾病、化療或是藥物原因。許多藥物都會引起 agranulocytosis (表

一)⁵，常見的有 thionamides、clozapine、ticlopidine、isotretinoin、carbamazepine 等，針對本案例藥師評估患者用藥史後，懷疑可能是 methimazole 所引起，再利用 Naranjo's algorithm 計分評估引起此藥物不良反應的可能性高低 (表二)，計分內容如下：因為多篇文獻報告皆曾發表 methimazole 引起 agranulocytosis¹⁻⁶，評估「是」得1分；本病人發生 agranulocytosis 是在服用 methimazole 後第45天，时序上符合投予藥物之後，評估「是」得2分；且在停用 methimazole 並給予 G-CSF 之後，不良反應有改善，評估「是」得1分；此外，經醫師診斷後並無其他原因可能引起 agranulocytosis，評估「否」得2分；其它項目大多評估為「不知道」得0分；計算後總分是6分，屬於「可能」等級。

疑 Methimazole 引起 Agranulocytosis 之案例

表一 曾引起 agranulocytosis 之藥品*

抗甲狀腺藥 (thionamides)	抗生藥
Methimazole	Macrolides
Carbimazole	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Propylthiouracil	Chloramphenicol
	Sulfonamides
	Semisynthetic penicillins
	Vancomycin
	Cephalosporin
抗發炎藥	抗黴菌藥
Sulfasalazine	Amphotericin B
NSAIDs	Flucytosine
Gold salts	
Penicillamine	
抗精神病藥	抗瘧疾藥
Clozapine	Amodiaquine
Phenothiazines	Chloroquine
Meprobamate	Quinine
腸胃用藥	抗癲癇藥
Sulfasalazine	Carbamazepine
Histamine H2- receptor antagonists	Phenytoin
	Ethosuximide
	Valproate
心臟用藥	利尿劑
Antiarrhythmic agents (tocainide, procainamide, flecainide)	Thiazides
Ticlopidine	Acetazolamide
ACE inhibitors (enalapril, captopril)	Furosemide
Propranolol	Spirolactone
Dipyridamole	
Digoxin	
皮膚用藥	第一代磺醯脲類 (Sulfonylureas)
Dapsone	Chlorpropamide
Isotretinoin	Tolbutamide
抗腎上腺藥	排鐵劑
Aminoglutethimide	Deferiprone

* 資料摘自 Coates TD, Boxer LA, Tirnauer JS, Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>

表二 Methimazole 引起 Agranulocytosis 之案例 Naranjo's Algorithm 評估表

問題	是	否	不知道
1. 曾有此不良反應之報告?	+1	0	0
2. 此不良反應發生在投予懷疑藥物之後?	+2	-1	0
3. 不良反應是否在停用此藥物或投予拮抗劑之後改善?	+1	0	0
4. 再度投予此藥不良反應是否又發生?	+2	-1	0
5. 是否有藥物以外之其他原因引起此不良反應之可能性?	-1	+2	0
6. 給予安慰劑後不良反應是否又發生?	-1	+1	0
7. 血液或其他體液之藥物含量是否已達血中濃度?	+1	0	0
8. 當劑量增加或減少時, 此反應是否更嚴重?	+1	0	0
9. 是否曾發生對此藥或類似藥之相似反應?	+1	0	0
10. 是否有客觀事實證明此反應?	+1	0	0
不良反應可能性: 總分 6 分			
□ 極可能 (9分) <input checked="" type="checkbox"/> 可能 (5-8分)			
□ 稍有可能 (1-4分) □ 可疑 (0分)			

Methimazole 引起的 agranulocytosis 非常罕見 (約0.1-0.5%), 但卻非常嚴重, 且常發生於開始用藥的治療前三個月內⁶, 但也可能發生於長期 (> 一年) 治療的患者身上, 所以不能輕忽⁷。日本的研究報告指出, 發生的平均值為治療後第69天 (範圍很廣, 從11天到233天都有)⁸。本案例發生 agranulocytosis 是服用 methimazole 後第45天, 亦即在治療後前三個月內就發生, 與文獻報告相符合。

有研究顯示, agranulocytosis 較常發生於每日服用 methimazole 超過40 mg 的年長患者 (> 40歲)⁹; 另一個研究認為每日服用 methimazole 5-15 mg 和 > 20 mg, 後者較常發生 agranulocytosis¹⁰。本案例每日服用 methimazole 30 mg, 且患者47歲 (> 40歲), 相對而言已具兩個危險因子, 引起 agranulocytosis 風險自然較高。

罹患 agranulocytosis 之患者，有可能毫無症狀，或者突然發燒、顫抖、喉嚨痛等，且 WBC 會急速下降，本案例即有不明發燒及感染的相關症狀出現。一旦患者發生 agranulocytosis，治療方式首先是立即停用疑似藥品，並預防甲狀腺風暴的發生，然因免疫功能下降可能導致嚴重感染，所以需選用適當抗生素來經驗性治療，此處適當抗生素乃指靜脈注射之廣效抗生素，建議單獨選用 anti-pseudomonal 類藥品，如 piperacillin/tazobactam、cefepime、imipenem-cilastatin 或 meropenem；也可合併使用不同機轉之抗生素，如 aminoglycosides、fluoroquinolones，和/或 vancomycin 做為出現併發症（如低血壓和休克）、疑似有或確診為抗生素抗藥性時之治療¹¹。本案例即是選用 cefepime 來治療，實屬適當。一般在數日到二週左右，WBC 即可慢慢恢復到正常範圍內。G-CSF 可用來當作嚴重情況的輔助治療，建議劑量是 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ，G-CSF 是一種能夠刺激骨髓性細胞（myeloid cells）生長的細胞激素，可以加速白血球恢復，降低感染風險，但其效力目前還不確定^{12,13}。本案例曾使用 G-CSF 250 μg

每日一次共16天，WBC 恢復正常的時間約在13天，與文獻報告相當。

在預防監測方面，有日本學者認為在服用 thionamide 前兩個月應該定期（每兩週）檢驗 WBC，有78%在症狀發生前，即可提早偵測出 agranulocytosis^{6,14}，但是許多美國學者不建議常規檢驗 WBC，認為 WBC 是急速下降，就算定期監測也無太大幫助，認為重點應擺在教育患者觀察是不是有喉嚨痛或發燒的症狀，若有此症狀必須立即停藥並就醫觀察¹⁵。

肆、結論

本案例為服用 methimazole 第45天發生 agranulocytosis，而在6/13開始服用到7/27發生 agranulocytosis 之間曾有一次不明原因發燒入院，雖然當時 WBC 和 Neutrophil 皆為正常，但仍然要密切注意臨床症狀。藉由本案例提醒相關醫療人員，患者服用 methimazole 前需給予適當用藥指導，若有發燒、寒顫、喉嚨痛的症狀應立即停藥並迅速回診，期減少發生嚴重不良反應所造成的傷害。

Case of Suspect Methimazole Induced Agranulocytosis

Shu-Hsing Hsiao, Yu-Min Chen

Department of Pharmacy, Changhua Christian Hospital

Abstract

Objective: To demonstrate a case that suspected methimazole -induced agranulocytosis.

Methods: We present the history and long-term follow-up of a patient with Graves

disease, including clinical and laboratory findings, and provide a brief review of the related literature.

Results: A 47-year-old woman with a history of Graves' disease presented with an absolute neutrophil count of $2.4/\mu\text{L}$, and symptoms of an upper respiratory tract infection. She had been treated continuously with 30 mg methimazole for 45 days until her presentation with severe neutropenia. A thorough hematologic evaluation, including bone marrow biopsy, did not reveal an alternative cause for the agranulocytosis. After discontinuation of methimazole treatment and a short course of granulocyte colony-stimulating factor, she responded successfully with clinical improvement of her symptoms and resolved neutropenia.

Conclusion: Agranulocytosis, although rare, is a serious side effect of methimazole in patients with hyperthyroidism. According to this case and literatures review, it occurs almost exclusively during the first three months of treatment and is probably related to the drug dose. It is important to remain vigilant for signs of agranulocytosis throughout the course of treatment with methimazole.

參考資料：

- Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Pharmacology and toxicity of thionamides. UpToDate <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-toxicity-of-thionamides>.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:905-17.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-65.
- Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al: Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 1999; 92: 455-61.
- Coates TD, Boxer LA, Tirmauer JS, Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. UpToDate <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>
- Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al: Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150:621-4.
- Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, et al: Delayed antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr Pract.* 2012;18:e69-72.
- Tamai, H, Takaichi, Y, Morita, T, et al: Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1989; 30:525-30.
- Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98:26-9.
- Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, et al: Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: Incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003; 72: 248-54.
- Infectious disease society of Taiwan. Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with febrile neutropenia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005; 38:455-7.
- Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: A prospective study. *Thyroid* 1999; 9:29-31.
- Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:438-41.
- Asawa T, Arai M, Takeda T, et al: Antithyroid drug-induced agranulocytosis: is routine white blood cell count effective for the detection [letter]? *Arch Intern Med* 1992; 152: 204-7.
- Sobel R, Glick S. Monitoring antithyroid therapy [letter]. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2797.