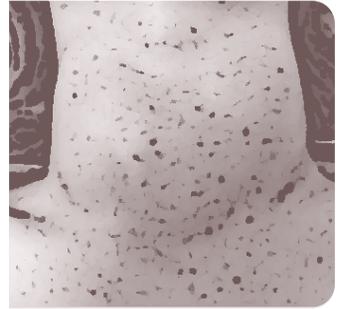




甲狀腺風暴與甲狀腺毒性肌無力症

郭緒東



前言

甲狀腺病患在家醫科門診很常見，但往往由於穩定追蹤而流於形式，或因病史詢問記錄不詳盡而以偏概全。冷漠型非典型的甲狀腺徵候並不少見，之前筆者於SCI論文提及的甲狀腺低能症合併橫紋肌溶解症即為一例，只要耐心評估便可妥善處理。近筆者於新陳代謝科門診與會診上，便遇見多例甲狀腺風暴(Thyroid storm)與甲狀腺毒性肌無力症(Thyrotoxic periodic paralysis, TPP)表現的患者。由於甲狀腺風暴並不罕見，根據2013年的文獻回溯指出，大多與甲狀腺機能亢進患者本身因感染、治療中斷、壓力、手術、重大傷病等因素所造成(表一)，臨床症狀除了出現發燒、疲倦、躁動外，也會有心搏過速、心房顫動的可能，甚至會合併肺水腫，嚴重時會休克死亡，即便是早期發現治療，仍有約10~30%的高死亡率，不可不慎^[1-3]。

甲狀腺毒性肌無力症大多是發生在隱性的甲狀腺機能亢進病患上，其表現三相(triad)包括突發性肌肉無力、非缺鉀性低血鉀、甲狀腺毒症，最主要發病的族群為男性與亞洲人；文獻回溯統計，在整體甲狀腺毒症患者之中，就亞洲而言中國與日本發生率均約在1.8~1.9%間，而在中國人的男女個別發生率，則為13%與0.17%，好發年齡是20~40歲；大體而言全球性的男女發病比例，為17:1至70:1之間，TPP發病的臨床特徵如表二所示。此外TPP還容易與家族性低鉀肌無力症(Familial hypokalemic periodic paralysis, FHPP)相混淆^[4-7]。其實大部分甲狀腺毒性肌無力症都是隱性並且缺乏控制而不自覺的發病，相對臨床上只針對低血鉀症處理而忽略了TPP的可能，容易忽略造成誤診。因此後學在此提出兩臨床案例簡單介紹與分享。

案例報告

第一位為32歲女性病患，因持續腹瀉與噁心嘔吐於本院胃腸科病房住院。病患無抽菸、喝酒習慣，入院醫護病史詢問亦未特別紀錄。在做完胃鏡與大腸鏡後發

賢德醫院新陳代謝暨內分泌專科主治醫師
關鍵字：thyroid storm, thyrotoxic periodic paralysis, familial hypokalemic periodic paralysis, hyperthyroidism.
通訊作者：郭緒東



表一 可能導致甲狀腺風暴的因素

甲狀腺手術後	過度甲狀腺檢查
使用甲狀腺激素製劑過量	抗甲狀腺藥物治療中斷
使用含碘或放射性顯影劑	放射性碘治療後
腦或心血管意外(心肌梗塞)	肺栓塞
急性或亞急性甲狀腺炎	感染
分娩	葡萄胎(molar pregnancy)
外傷或燒傷	人為性甲狀腺高能症(thyrotoxicosis factitia)
低血糖	糖尿病酮酸中毒
情緒壓力	過度激烈運動
甲狀腺腫樣卵巢瘤(struma ovarii)	轉移性甲狀腺癌
H1N1 感染	拔牙
心衰竭	干擾素治療後
藥物：麻醉劑、水楊酸、麻黃素、Amiodarone	

資料來源：參考資料1, 2

生呼吸急促與精神瞻妄現象，同晚發生高燒現象，檢查顯示血壓152/98 mmHg、體溫38.7°C、心跳98次/分；Glucose：248 mg/dL (70~110)、Creatinine：0.6 mg/dL (0.7~1.4)、SGOT：52 U/L (0~42)、SGPT：98 U/L (0~42)；Na：143.2 mmol/

L (135~145)、K：4.4 mmol/L (3.5~5.5)；CPK：242 U/L (30~190)、CK-MB：42.7 U/L (0~24)；心電圖顯示：心房顫動；糞便與尿液檢查顯示尿道感染，使得治療方向為感染性腸胃炎與尿道感染；患者因血糖高會診筆者，初步便發覺眼睛特別突出

表二 甲狀腺毒性肌無力症臨床特徵

年輕男性	偶發性
急性復發性	四肢無力為主
高熱量高鹽飲食後	激烈運動後
低血鉀	低尿鉀排出率
高尿鈣 (不一定高血鈣)	低尿磷合併低血磷
正常血液酸鹼值	無家族性低鉀肌無力症
臨床性甲狀腺高能症	家族性甲狀腺高能症
肌電圖：低振幅肌動電位，激化測試無改變	心電圖：竇性心搏過速、心律不整、第一度房室阻斷或左心室肥大波形

資料來源：參考資料4, 5



與精神嗜睡不穩定，進一步與家屬詢問才發現其國中時有甲狀腺機能亢進病史，但高中畢業後便完全沒有使用藥物控制；抽血顯示TSH： $<0.001 \mu\text{IU/mL}$ (0.49-4.67)、free T4(thyroxine)：6.39 ng/dL (0.89-1.8)、TSH受器抗體：78.8% (<14)、甲狀腺球蛋白抗體： $>4000 \text{ IU/mL}$ (<115)；依據1993年Burch & Wartofsky的診斷標準(見表三)，加總為60分，屬於高度懷疑為甲狀腺風暴程度；甲

狀腺超音波則顯示廣泛甲狀腺腫大(如圖一A)，配合臨床上的整體判斷，確診甲狀腺風暴，認為與Graves' disease相關，在妥善住院治療後痊癒出院，目前於門診追蹤治療中。

第二位為36歲男性病患，因持續暈眩與下肢無力於本院神經內科門診，病患無吸菸、喝酒習慣，也無其他系統性疾病病史。血壓體溫心跳均正常，檢查顯示SGPT：48 U/L；Na：140.6 mmol/

表三 Burch & Wartofsky甲狀腺風暴診斷標準

體溫調節功能障礙 [體溫°C(°F)]	分數	心臟血管障礙 [心跳bpm]	分數
37.2~37.7 (99~99.9)	5	99~109	5
37.8~38.3 (100~100.9)	10	110~119	10
38.4~38.8 (101~101.9)	15	120~129	15
38.9~39.4 (102~102.9)	20	130~139	20
39.5~39.9 (103~103.9)	25	≥ 140	25
≥ 40 (≥ 104)	30		
中樞神經系統障礙	分數	心臟血管障礙 [心衰竭]	分數
無	0	無	0
輕微(agitation)	10	輕微(pedal edema)	5
中度(delirium, psychosis)	20	中度(bibasilar rales)	10
重度(seizure, coma)	30	重度(pulmonary edema)	15
腸胃肝膽障礙	分數	心臟血管障礙 [心房顫動]	分數
無	0	無	0
中度(diarrhea, vomiting)	10	有	10
重度(jaundice)	20		
誘發病史	分數		
無	0		
有	10		

分數大於45分：高度懷疑(highly suggestive)為甲狀腺風暴；分數介於25-44分：疑似(suggestive)為甲狀腺風暴；分數低於25分：較不認為(unlikely)是甲狀腺風暴

資料來源：參考資料1, 2

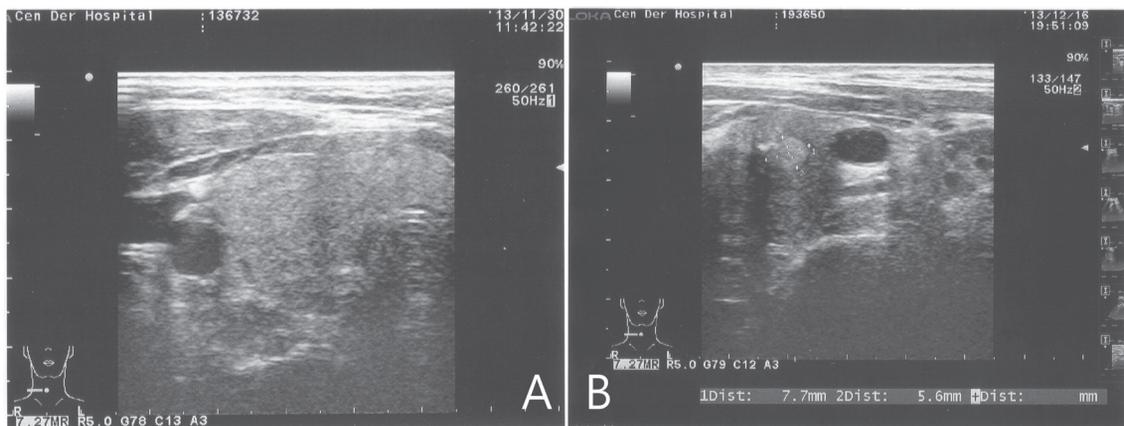


L、K：3.3 mmol/L、urine Na：120.0 mmol/L (30-90)、urine K：35.5 mmol/L (25-125)、動脈血顯示pH：7.44 (7.35-7.45)；心電圖為正常竇性頻率；經神經內科門診給予口服葡萄糖酸鉀(potassium gluconate)後發作趨緩，但是只要每次運動後就又會容易復發，甚至手抖。之後求診新陳代謝科，進一步發現TSH： $< 0.004 \mu\text{IU/mL}$ 、free T4(thyroxine)：2.36 ng/dL、TSH受器抗體：80.9%、甲狀腺球蛋白抗體：240 IU/mL；後續甲狀腺超音波顯示右結節(如圖一B)，經筆者施行甲狀腺針抽吸切片後，確定為良性結節；同時給予的口服抗甲狀腺藥物與葡萄糖酸鉀，回診後甲狀腺恢復正常，肌肉無力與手抖現象也沒有再發生，往後重點放在甲狀腺毒性肌無力症的衛教與持續門診追蹤。

甲狀腺代謝機制

甲狀腺在人體的主要生理角色是製造T3、T4和降鈣素，藉此控制新陳代謝的速度、製造蛋白質、以及調節身體對其他荷爾蒙的敏感性。T3和T4兩者會互相調控與影響代謝生長速率，是由碘和酪氨酸(tyrosine)經由濾泡上皮細胞所合成，約80~90%的T4在周邊組織轉換成T3，這些組織有肝臟、腎臟、脾臟，10~20%的T3直接由甲狀腺分泌，分泌的前置活化反應為濾泡上皮細胞首先合成甲狀腺球蛋白(thyroglobulin)，之後TPO(thyroid peroxidase)催化甲狀腺球蛋白上的酪氨酸殘基的碘化，在這種作用下T3和T4會在上皮細胞由濾泡腔內通過胞吞作用吸收並釋放。由於T4可以算是一種T3的前荷爾蒙，會刺激胰島素和腎上腺素的釋放，也與 β 交感接受體相對應增強細胞內cAMP的生理反應息息相關，藉此調控新陳代謝速率；相對周邊性T3會影響脂肪組織的norepinephrine反應性，進而影響體溫調節的機制；T4會被球蛋白鍵結循環儲

圖一 病患甲狀腺超音波圖片



A.甲狀腺風暴病患超音波圖片。B.甲狀腺毒性肌無力症病患超音波圖片，另有一正常回音性結節



存，而未鍵結的激素則主要被攝取至周邊組織反應，在血液中，大部份甲狀腺激素(99.97%以上)，都和血清蛋白結合在一起，只有一小部份以游離的狀態存在血液中，這種游離型態的甲狀腺激素才有實際的生理代謝作用，因此抽血總T3和總T4濃度以為高能患者的嚴重程度評估是缺乏實證意義的，即便在Burch & Wartofsky的論文中，也是建議以游離態、未鍵結的T3和T4監測為主。整體的回饋反應機制，還是以下視丘-腦下垂體-甲狀腺軸回饋控制為主，而腦下垂體分泌的TSH(Thyroid-stimulating hormone)則是受下視丘和甲狀腺激素兩者所交互控制。整體而言，甲狀腺有一個負回饋的機制，T4濃度會抑制TSH的製造，下視丘所釋放的TRH(Thyroid-releasing hormone)調控腦下垂體前葉釋放的TSH(與Prolactin)。TSH的濃度除了與TRH和甲狀腺素的軸回饋調控之外，還會因為Somatostatin, Glucocorticoids, Androgen, Estrogen還有血中碘濃度過高而被抑制降低。這些激素都作用於整體細胞並影響新陳代謝，其作用可概括為加速脈搏、提高血壓、血管舒張、提高體溫，另外也是生長和分化過程中必不可少的激素。如果甲狀腺素的結合蛋白濃度突然降低，或出現抑制兩者結合的物質時，或是內因性人為性使得血中甲狀腺素突然大量增加，造成血中結合蛋白過度飽和，都會使得free T3, free T4的急速上升，因而引發甲狀腺機能亢進，甚至加重甲狀腺風暴。

甲狀腺風暴臨床症狀

甲狀腺風暴或稱甲狀腺毒性危象(thyrotoxic crisis)，最早是Lahey學者於1926年提出，當時解釋為突眼甲狀腺腫危象，現今泛指甲狀腺機能亢進所造成的急性嚴重併發症，可能導致體內多重器官衰竭、休克甚至死亡，最主要是藉由臨床症狀鑑別診斷；由於是一種容易誤診的急症且臨床症狀不具特異性，基層醫師可能不易診斷，造成延誤治療。2012年的日本回溯文獻指出，甲狀腺風暴整體發生率大約占0.22%的甲狀腺機能亢進患者，與5.4%的甲狀腺住院患者；最常見族群還是女性，而且是以Graves' disease患者發生率占第一位。一般的輕度患者可能會感到顫抖、心悸、體重減輕、情緒不穩的現象，嚴重者除了出現不易控制的高熱、竇性心搏過速、心房顫動，甚至合併肺水腫、瞻妄、躁動、昏迷、痙攣之外，腸胃系統則可能出現腹瀉、噁心、嘔吐或黃疸，神經循環系統則會發生橫紋肌溶解、肝衰竭、休克、癲癇、或多重器官衰竭等系統性病徵。在年紀大的病患，整體臨床症狀更不具特異性且更容易被忽視，可能單純以無力、嗜睡或心衰竭徵候來表現，這些都屬於冷漠型甲狀腺毒症(Apathetic thyrotoxicosis)的臨床表徵，因此在診療過程中，必須細心評估、早期診斷，才能早期治療，降低死亡率^[1-3]。

如同前文所言，由於甲狀腺風暴不



常見，臨床症狀又不具專一性，單甲狀腺功能檢查無法分辨甲狀腺機能亢進或甲狀腺風暴，因此1993年Burch & Wartofsky曾訂出診斷甲狀腺風暴的標準(見表三)，至目前仍廣泛應用，但即使有這評量表，診斷上仍必須以臨床判斷為主。評分的項目可分成體溫調節功能障礙、中樞神經系統障礙、腸胃肝膽障礙、心臟血管障礙及誘發病史這五項來做評估：若分數大於45分則高度懷疑為甲狀腺風暴；若分數介於25~44分表示疑似為甲狀腺風暴；若分數低於25分則較不認為是甲狀腺風暴。目前Burch & Wartofsky的診斷標準，仍為臨床上判斷甲狀腺風暴的有力標準，提供基層家醫科醫師在判斷甲狀腺高能症患者嚴重程度，與鑑別是否甲狀腺風暴時，不可或缺的臨床指標^[2]。

基層家醫科慢性病患中，可因長期未接受抗甲狀腺藥物治療、抗甲狀腺藥物治療中斷、使用甲狀腺激素製劑過量、甚至甲狀腺手術後，可能進一步續發甲狀腺風暴而不自知，而容易導致甲狀腺風暴的因素，一般門診以感染最常見，其他還包括糖尿病酮酸中毒、外傷或燒傷、懷孕生產、情緒壓力、過度激烈運動等等(見表一)。此外最新的病例報告也發現，H1N1感染、拔牙、干擾素治療後，也有使用特定藥物引發的甲狀腺高能反應，之後併發甲狀腺風暴，包括使用麻醉劑、水楊酸、麻黃素、Amiodarone等。

臨床上治療甲狀腺風暴的藥物，可分成四大類：(1)控制甲狀腺素生成藥

物：包括propylthiouracil, methimazole和carbimazole；(2)控制甲狀腺素釋放藥物：包括saturated solution of potassium iodine, Lugol's solution, sodium iodine和lithium；(3)控制周邊甲狀腺素反應藥物：包括propranolol, esmolol和hydrocortisone；(4)控制甲狀腺素清除率藥物：包括cholestyramine。然因篇幅限制及本篇重點在甲狀腺風暴與甲狀腺毒性肌無力症的診斷與臨床介紹，相關的臨床治療有機會再深入探討。

甲狀腺毒性肌無力症臨床症狀

甲狀腺毒性肌無力症，最早是Rosenfeld學者於1902年提出，發現奇怪的是TPP好發於男性，也是以Graves' disease患者發生率占第一。但是由於對TPP的認知與診斷標準不夠明確，臨床上也極容易與FHPP混淆導致錯誤診斷，甚至單純誤以為是低血鉀性肌無力症，因此基層醫師不可不知，以免延誤病情診斷。在表四中，表列了此兩者間的鑑別特性，足見近年在TPP與FHPP基因方面的研究(表四)，認為與單核苷酸序列的變化而引起的單核苷酸多態性改變有關，兩者間在相同的鈣離子通道(Cav1.1)內發現有顯著的不同，且FHPP在鈉離子通道(Nav1.4)和鉀離子通道(Kv3.4)也與TPP有多態性的差異，其中中國人在離子通道Cav1.1的差異比西方人顯著，不啻為一個東西方基因工程上的鑑別標的。



甲狀腺毒性肌無力症的臨床特徵(表二)，主要是以近端肌肉(如上臂，大腿)受到的影響比遠端肌肉嚴重，而且下肢也比上肢嚴重，肌肉無力之發作時間長短可由數小時至數天之間，可由肢體近端延伸至遠端，而呼吸及顱神經一般不受侵犯；發作時，深部肌腱反射常會減低或消失，尤其是運動後休息時，肌肉無力症狀最容易發作，嚴重者常在數日之間反覆的發作，造成生活上的短暫失能。心電圖常會顯示竇性心搏過速、心律不整、高ORS波，有時會合併第一度房室阻斷或左心室肥大波形。研究顯示，甲狀腺毒性肌無力症的病患，大多只有在甲狀腺機能異常時才會合併明顯發生症狀，相對如果病人甲狀腺機能控制在正常範圍之內，則減低發病機率，而若只單純控制電解值異常部分，將反而增加復發機率；此外，甲狀腺高能的嚴重度，與TPP發生的嚴重度，並無一致的相關性，可見重點還是在甲狀腺病徵程度上的早期發現、早期治療、早期

追蹤、妥善衛教為主。

目前甲狀腺毒性肌無力症的整體發病機制尚未完全釐清，低血鉀最主要還是經由快速及大量細胞內迴流引起，與鈉鉀離子通道和鈉氫離子通道相關(見圖二)，由於實際上血鉀並沒有大量經腎臟尿液流失，尿鉀排出率不見得高，甚至於會偏低，體內實際鉀離子總含量也不致缺乏，因此發作時的TTKG(transtubular K^+ concentration gradient)和尿中的鉀對肌酸酐分率也會是正常的，此時血液酸鹼值也是正常。由於T4會促使胰島素和內生性腎上腺素的釋放，並且造成Na/K-ATPase在骨骼肌、肝臟、腎臟的刺激與活化，而骨骼肌是人體內最大的鉀離子儲存部位，也因此影響肌肉無力的狀況也最為顯著；當腎上腺素升高不只會增加細胞外鉀離子移入細胞內，但總離子含量並沒有因此而缺少。因為牽涉到胰島素的釋放，在高熱量飲食後，胰島素扮演Na/K-ATPase的促進角色，使得鉀離子迴流更形明顯，研究

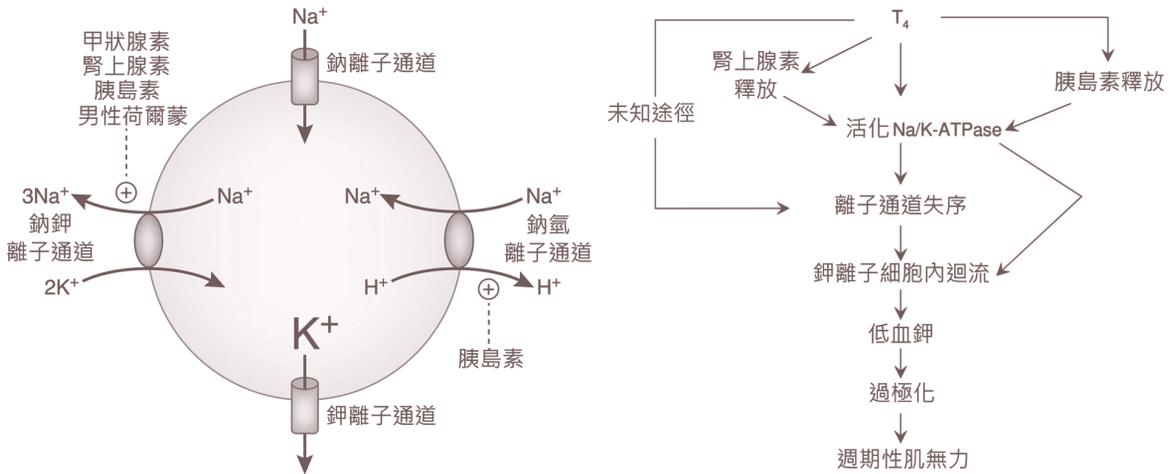
表四 甲狀腺毒性肌無力症與家族性低鉀肌無力症的鑑別特性

	甲狀腺毒性肌無力症	家族性低鉀肌無力症
年齡(歲)	20~40	< 20
男女分佈	男性為主	男女相同
遺傳性	偶發性	體染色體顯性遺傳
種族分佈	亞洲人、美印地安人、西班牙人、高加索人	亞洲人、高加索人
家族史	有	有
甲狀腺高能症	有	無
基因遺傳特性	Cav1.1 (-476A→G, intron 2 nt 57G→A, intron 26 nt 67A→G)	Cav1.1 (R5258H, R1239H, R1239G), Nav1.4 (R669H, R672G, R672H), Kv3.4 (R83H)

資料來源：參考資料4



圖二 甲狀腺毒性肌無力症機轉



資料來源：參考資料4, 5, 9

也指出胰島素反應的基因序列，與Na/K-ATPase的上游基因群帶是連帶相關的。同樣的機制在運動時，如果合併甲狀腺高能，在細胞內高cAMP與加強鉀離子回饋性再吸收，以期增強肌纖維收縮狀況下，將更容易在運動後休息時發作^[4-7]。

為何男性甲狀腺毒性肌無力症的發病機率大於女性，生理上可能是與內生性腎上腺素的特性相關，由於男性荷爾蒙androgen能扮演更強刺激Na/K-ATPase的角色，甚至經由androgen receptor便可達到這個效果，促使血中鉀離子濃度變更低，然而女性estrogen或progesterone則並沒有刺激Na/K-ATPase的作用，相較之下，自然而然男性發生率比女性大的多，但是整體TTP機制尚有許多未明之處，所以值得相關更進一步深入的研究。

越來越多的病例報告發現，若處於甲狀腺高能狀態時，甲狀腺毒性肌無力症很

容易在高糖分飲食、高鹽飲食後、喝酒後及激烈運動後誘發(見表二)，並且也有人種發生率間的差異，許多的研究已經發現在某些亞洲人身上的遺傳基因，與TPP的發生是有密切關聯的，例如日本人的TPP在所有甲狀腺毒症患者中發生率約1.9~8.8%、而中國人發生率約1.8%，與西方人相較起來明顯偏高；進一步的基因分析研究獲知，HLA-A2, Bw22, AW19, B17, DRW8之於新加坡華人與日本人，以及HLA-B46, DR9, DQB1*0303之於香港華人，均是有意義偏高的盛行率表現，如此更加確定東方人因本身基因的遺傳特性，使得甲狀腺高能症患者容易因離子性管道的過激影響而加重造成TPP，這與控制甲狀腺激素在正常範圍之內，能減低TPP發病機率的結論不謀而合^[4]。

由於甲狀腺毒性肌無力症的重要致病機轉，為甲狀腺機能亢進及低血鉀症，



所以在治療上應給予控制甲狀腺素生成藥物，如methimazole或propylthiouracil，以及控制周邊甲狀腺素反應藥物propranolol，來使其甲狀腺機能恢復至正常，如果低血鉀過低，不排除以口服KCl每2至8小時各2 gm，甚至每小時輸注10 mEq的KCl，但須密切注意追蹤血鉀慎防補充太過，以避免反彈性高血鉀的發生。此外手術切除或放射性碘131治療也可以考慮，但是需要妥善與病患溝通後需可能的併發症與副作用。另外，應加強TPP患者的日常衛教與飲食教育，避免大量甜食及激烈運動。

結論

甲狀腺疾患是臨床門診常見的疾病，與甲狀腺激素的高低和新陳代謝速率相關，是家醫科門診最基礎的慢性疾病之一。儘管醫藥的進步，但甲狀腺風暴的死亡率仍高達10~30%，由此可知，迅速確立診斷並對症下藥，在治療上佔有重要的地位。醫護人員除了提高警覺之外，在即使相對穩定的慢性病患依舊秉持審慎評估給藥的基本原則，便可早期發現、早期治療。

對於年輕的男性病人因急性肢體麻痺或酸麻來求診時，縱使沒有甲狀腺機能亢進的臨床表現，建議不要排除甲狀腺相關疾病的可能性，因此讓病患檢查一下TSH, free T4, free T3及血中的鉀離子，進一步排除與確診，避免讓病患徒增無謂的焦慮與

不適。尤其現在基層診所常申報的09009，健保局已歸類為T3 uptake，建議更改申報為09107的free T3才是恰當；當然如果合併監測09106的free T4和09112的TSH，整體評估會更為完善，只是主訴與身體診察必須繕寫好，才不會被放大核刪。

參考資料

1. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS: Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med* 2013. [Epub ahead of print]
2. Burch HB, Wartofsky L: Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-77.
3. Kuo HT, Jeng CY: Overt hypothyroidism with rhabdomyolysis and myopathy: a case report. *Chin Med J* 2010;123:633-7.
4. Kung AW: Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2490-5.
5. Lin SH, Huang CL: Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:985-8.
6. McFadzean AJS, Yeung R: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1:451-5.
7. Tamai H, Tanaka K, Komaki G, et al: HLA and thyrotoxic periodic paralysis in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1075-8.
8. Hawkins BR, Ma JTV, Lam KSL, et al: Association of HLA antigens with thyrotoxic Graves' disease and periodic paralysis in Hong Kong Chinese. *Clin Endocrinol* 1985;23:245-52.
9. Guerra M, Rodriguez del Castillo A, Battaner E, Mas M: Androgens stimulate preoptic area Na⁺,K⁺-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett* 1987;78: 97-100.