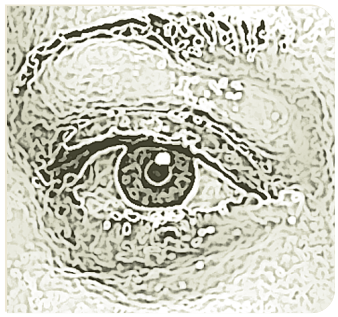
Graves' disease 葛瑞夫茲氏病

林呈璟　吳維純　黃洽鑽　黃志中



盛行率

- 葛瑞夫茲氏病的平均發生率約為0.5%至1.2%，而女性發生率又是男性的5至10倍，約占甲狀腺毒症患者中的60至80%[1]。其中年齡小於64歲的甲狀腺功能亢進患者發生葛瑞夫茲氏病的比例較年長者多。並且小於50歲的病人約有90%會甲狀腺腫。

危險因子

- 有甲狀腺疾病相關家族史，特別是母親的家族史。
- 吸菸和葛瑞夫茲氏眼病變有強烈相關性。

臨床症狀及表徵

葛瑞夫茲氏病的症狀(表一)和其他的甲狀腺毒症相類似，臨床症狀的表現與疾病的嚴重度、發病時間長短、個人對於甲狀腺荷爾蒙的敏感度以及病患年紀都有相關。在年紀較大的病患，甲狀腺毒症的典型症狀經常不太明顯，因此容易被忽略，經常會以疲倦、體重減輕以及隱藏型甲狀腺毒症(apathetic thyrotoxicosis)為主要表現[2]。

葛瑞夫茲氏病的典型特徵包括了瀰漫性甲狀腺腫、甲狀腺功能亢進的系列表現、甲狀腺眼病變，以及脛前黏液水腫。這幾項表徵可以是獨立發生，或是同時發生，且病程是各自獨立的。

心血管方面的特徵包括竇性心搏過速以及心室上心搏過速，病人常以心悸為主訴[1]。因為病人的心輸出量增加會使得脈搏壓加大，因此可能聽到收縮期心雜音，大於50歲的男性還常見心房顫動，在年紀大、心衰竭或是有心絞痛的病人則可能會惡化其原先心臟疾病[2]。

患者的皮膚經常是溫熱且潮濕，容易出汗且怕熱，其他皮膚特徵還包括手掌紅潤、甲床剝離、皮膚搔癢、蕁麻疹、瀰漫性色素沉積以及瀰散性簇狀脫髮。

神經方面的表現會有反射增強、肌肉萎縮以及近端肌群無力。除此之外，甲狀腺毒症有時候在亞洲男性還常見合併低血鉀週期性無力症[2]。

高雄醫學大學附設醫院家庭醫學科
通訊作者：林呈璟
關鍵詞：Graves' disease, Hyperthyroidism, Graves' ophthalmopathy

其他常見症狀還包括了食慾增加伴隨體重減輕、焦躁不安、容易疲倦、失眠、注意力不集中、細微震顫、排便次數增加、骨質疏鬆、輕微高血鈣、高鈣尿、女性可能會有月經稀少或無月經現象，而男性可能會有性功能障礙以及男性女乳症[2]。

此外，約有5%病患同時會有脛前黏液水腫，而且此症狀經常與凸眼症一併出現，通常在下肢脛骨前方及側方發現，其嚴重程度也和甲狀腺功能亢進程度無關。

葛瑞夫茲氏眼病變
Graves' ophthalmopathy

初期症狀為眼睛不適以及淚水分泌過多。葛瑞夫茲氏病患者約有三分之一的病人會有凸眼的症狀，此症通常有四種臨床病理表現：眼球周圍軟組織水腫、眼球凸出、眼外肌因黏多醣沉澱與浸潤而肥大以及眼壓上升。凸眼症的嚴重程度與甲狀腺功能亢進程度沒有明顯相關性，有些案例甲狀腺機能雖已獲控制，但凸眼症反而更加惡化。此外葛瑞夫茲氏眼病變與是否吸菸有關，有吸菸習慣的葛瑞夫茲氏病病患比不吸菸者更容易罹患凸眼。

我們可以使用評分方式來表示葛瑞夫茲氏眼病變的嚴重度以及活躍程度，目前廣泛性使用的包含美國甲狀腺協會(American Thyroid Association)把眼病變臨床表現分成六級(NO SPECS)(表二)。然而這套客觀的評估系統並不總是令人滿意，因為NOSPECS分類並非每一級都有發炎症狀，無法評估眼病變的活動性。因此目前比較常用Mourits提出的臨床活動分數(clinical activity score)(表三)來評估[5]。

當病患眼睛病變持續或是症狀加劇時，應轉介至眼科接受進一步的檢查。

表一 葛瑞夫茲氏病症狀

徵狀(Symptoms)	臨床表現(Signs)
過動，煩躁	心跳過快，老年人心房顫動
怕熱，容易流汗	震顫
心悸	甲狀腺腫
疲倦無力	皮膚溫濕
食慾增加伴隨體重減輕	肌肉無力，近端肌病變
腹瀉	眼瞼退縮
多尿	男性女乳症
月經過少，性慾降低	

資料來源：參考資料2

表二 美國甲狀腺協會葛瑞夫茲氏眼病變的分級（NO SPECS）

分級	定義
0	沒有任何症狀或徵象 (No symptom or sign)
1	只有徵象，沒有症狀(例如眼瞼攣縮、眼瞼遲滯或凸眼到22mm) (Only sign, no symptom)
2	軟組織的侵犯(Soft tissue involvement)
3	凸眼 >22 mm (Proptosis)
4	眼球外肌侵犯 (Extraocular muscle involvement)
5	眼角膜的侵犯(Corneal involvement)
6	視力受損(視神經侵犯) (Sight loss)

資料來源：參考資料5

表三 Mourits 臨床活動分數(clinical activity score, CAS)

1	自發性眼球後疼痛
2	眼球轉動時疼痛
3	眼瞼紅斑
4	眼瞼水腫
5	結膜充血
6	結膜水腫
7	內眥的淚阜(caruncle) 及/ 或褶襞(plica) 水腫
臨床活動分數 ≧ 3/7 表示活動期	

資料來源：參考資料5

診斷

臨床症狀加上適當的實驗室檢查可診斷此病。甲狀腺功能檢查包含甲狀腺素（T3及T4）、游離甲狀腺素（Free T4）和甲促素（hsTSH）檢查。檢驗是否為自體免疫病因，則應檢查：甲狀腺過氧酶物抗體（Anti-TPO Ab）、抗甲狀腺球蛋白抗體(anti- thyroglobulin antibodies)和甲狀腺促素接受器抗體（TSH-R-Ab）。其中anti-TSH-R-Ab相對而言，對葛瑞夫茲氏病較具有專一性。典型的檢驗結果為：游離甲狀腺素上升，甲促素下降，且自體免疫抗體為陽性[1,2]。

鑑別診斷

大多數的葛瑞夫茲氏病病人都有甲狀腺毒症的典型症狀，包括瀰漫性甲狀腺

腫、心悸、眼睛病變，有部分病人有免疫系統相關病史或是家族史。如果沒有明顯症狀的病人，我們可以檢驗甲狀腺抗體來做鑑別診斷。另外也可以考慮做99mTc甲狀腺攝影檢查或是I-131來和其他結節性甲狀腺疾病、甲狀腺炎、異位性甲狀腺瘤等疾病作鑑別診斷。此外促甲狀腺腦垂腺腺瘤(TSH-secreting pituitary tumor)的患者，也會出現瀰漫性甲狀腺腫，以及甲狀腺功能亢進的情形，但是與葛瑞夫茲氏病不同的是此病的TSH會升高，並且在腦部核磁共振攝影中，可以發現腦下垂體腫瘤。此外，有些甲狀腺功能亢進的症狀可能會與其他疾病相重疊，譬如恐慌症、躁症、嗜鉻細胞瘤引起的體重減輕等，可用甲狀腺激素是否有變化來鑑別診斷[2]。臨床上還有Plummer disease也需與此病做鑑別診斷，不同的是Plummer disease的發病年齡普遍較大，且不會有自體免疫抗體異常，在放射碘攝影檢查中會發現多發性功能性甲狀腺結節[4]。

治療

若是病人有中重度的甲狀腺素機能亢進症狀，可以使用beta blocker先控制症狀。一般可以考慮使用propranolol從每日20至40 mg開始使用，然後再逐步調整藥物劑量，直到將心跳控制每分鐘90次以下，此藥物應特別注意氣喘者不適用。

抗甲狀腺藥物主要的作用是抑制甲狀腺荷爾蒙的合成，臨床上目前主要有三種藥物[2]包含propylthiouracil(PTU), methimazole和carbimazole。在藥物分類上，carbimazole和methimazole視為同一類，因為carbimazole會代謝成methimazole（表四）。

若病人有很明顯的甲狀腺功能亢進症狀，建議使用methimazole或propylthiouracil來達到症狀緩解，methimazole又比PTU更建議使用，因為methimazole的藥效較長且作用速度更快，副作用也較小，但是要注意的是methimazole禁用於孕婦。PTU則可用於第一周產期的孕婦[6]。且PTU很苦。

葛瑞夫茲氏病的治療目標是在3至8週內將病人甲狀腺素控制於正常範圍中，在開始使用methimazole之前，我們須先抽血檢驗病人的肝功能(Differential count, CBC)，若是病人GPT值大於正常值五倍以上或是嗜中性球<500 mm2 就不建議使用此藥物治療[6]。

Methimazole的建議起始劑量會依照臨床症狀以及甲狀腺功能亢進的嚴重度做調整，如果病人甲狀腺腫程度較輕微，或是甲狀腺功能亢進程度較輕，起始劑量可以使用每日10mg，若病人症狀或是甲狀腺功能亢進程度較為嚴重，則起始劑量建議為每日20至30mg。若是使用劑量較大者，可以考慮分多次給予藥物，以減輕藥物可能帶來的副作用，當病人甲狀腺機能控制已經較為穩定時，可以再慢慢調降藥物劑量以維持甲狀腺功能正常[6]。

病人於調整藥物劑量時，應每4至6

表四 葛瑞夫茲氏病的治療

治療	優點	缺點
Methimazole	價格便宜	輕微副作用：紅疹，丘疹，關節痛，暫時性顆粒性白血球低下症，腸胃不適症狀 嚴重副作用：顆粒性白血球缺乏症，血管炎，肝炎 孕婦不適合服用，因為可能導致胎兒甲狀腺功能低下症 需要經常性監測
PTU	適用於孕婦	有相對較高發生藥物副作用的機率：顆粒性白血球缺乏症，血管炎，肝炎
Radioiodine	甲狀腺功能亢進症的一種「終端」治療	永久甲狀腺功能低下症 治療後數日都需要與小孩子及孕婦隔離 少數病患有放射線所致甲狀腺炎 病患會擔憂可能因為暴露放射線而增加罹癌風險
手術	甲狀腺功能亢進症的一種「終端」治療	永久性甲狀腺功能低下症 有風險可致副甲狀腺功能低下症，返喉神經受損 花費較高

From uptodate: Treatment of Graves' hyperthyroidism in adults
終端治療：一旦施行，即不可回復
資料來源：參考資料2

週抽血接受甲狀腺功能檢驗。而服用藥物超過6週TSH仍然持續偏低，或服用藥物超過一年後甲狀腺促素接受器抗體（TSH-R-Ab）持續偏高的病人，在停藥之後復發的機率較高[6]。

Methimazole在停藥之後1~2年會有30%的病人會再復發，放射碘治療是另外一種不錯的治療選擇。放射碘治療方式是給予病患口服放射性碘-131之後，腸道會快速吸收藥物並且累積在甲狀腺內，甲狀腺吸收碘-131之後會對甲狀腺產生破壞作用。病人在接受治療後約2到3週後可見甲狀腺功能開始下降，在治療6個月後，多數病人會出現甲狀腺功能低下，少數病人甲狀腺功能恢復到正常，而極少數的病人可能甲狀腺功能持續亢進，此時需考慮做第二次放射碘治療[6]。

手術適用於嚴重甲狀腺結節腫大，或是對於抗甲狀腺藥物過敏的病人及孕婦。服藥順從性差的病人、或對藥物治療反應不佳且害怕放射碘治療、懷疑惡性腫瘤的病人也建議接受手術[6]。由於甲狀腺功能亢進的病人在接受甲狀腺手術之後容易發生甲狀腺風暴，特別是在術後18小時之內，因此甲狀腺功能亢進的病人應於手術前服用抗甲狀腺藥物，將甲狀腺功能控制於正常範圍內，再進行甲狀腺手術。若病患有甲狀腺功能亢進的症狀，術前也會使用beta blockers來做控制。此外，甲狀腺手術可能引起嚴重出血甚至死亡，因此葛瑞夫茲氏病的病患，可以在術前10天給予碘，以降低甲狀腺的血流量，並減

少術中出血的狀況[7]。

在一項隨機回顧性研究當中，指出服用methimazole、接受放射碘治療和手術治療此三種治療方式有相同的療效，95%的病人的甲狀腺功能都可以在6週內獲得控制回到正常範圍[3]。復發機率分別為methimazole 37%，放射碘治療21%，手術治療6%。也因為此三種治療方式的療效相當，臨床上經常會與病人討論過後再做治療上的選擇，甲狀腺功能亢進較輕微或是甲狀腺腫較輕微者可能會偏向吃藥或是放射碘治療，反之則接受手術治療[6]。

不論是使用哪一種治療方式，在治療過程中，要監測病人血液中的free thyroxine (fT4)和thyroid-stimulating hormone (TSH)濃度。除此之外，因為甲狀腺功能亢進的病人骨質較容易流失，骨折機率也上升，因此可以考慮定期監測骨質密度變化。

參考資料

1. Usatine RP, Smith HA, Chumley HS, Mayeaux Jr EJ: The Color Atlas of Family Medicine, 2ed.New York: McGraw-Hill Professional, 2013:1353-7.
2. Jameson JL, Weetman AP: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011: 2922-5.
3. Törring O, Tallstedt L, Wallin G et al: Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. JCEH 2013; 81:2986.
4. Gardner DG, Shobac D: Greenspan' s Basic & Clinical Endocrinology, 9thed. New York.: McGraw-Hill, 2011:258.
5. 龔芳平、洪皓彰、歐弘毅、吳達仁：葛瑞夫茲氏眼病變。內科學誌 2012；23：9-20。
6. Ross DS: Graves' hyperthyroidism in nonpregnant adults: Overview of treatment. UptoDate 2014.
7. Ross DS, Sugg SL: Surgical management of hyperthyroidism. UpToDate 2014.