

報 告

チアマゾール投与中に薬剤熱を認めその後に顆粒球減少をきたした
多腺性自己免疫症候群3型の1例¹東京女子医科大学卒業臨床研修センター²同 医学部内科学 (第三)³同 医学部内科学 (第二)⁴同 内分泌外科⁵同 病理診断科

トツカ	ダイスケ	ニユウムラ	イズミ	オオヤ	ジュンコ	ハナイ	コウ
戸塚	大輔 ¹	入村	泉 ²	大屋	純子 ²	花井	豪 ²
ヤナギサワ	ケイコ	イチハラ	アツヒロ	ホリウチ	キヨミ	オカモト	タカヒロ
柳沢	慶香 ²	市原	淳弘 ³	堀内	喜代美 ⁴	岡本	高宏 ⁴
ヤマモト	トモコ	ニシカワ	トシロウ	ウチガタ	ヤスコ		
山本	智子 ⁵	西川	俊郎 ⁵	内潟	安子 ²		

(受理 平成24年12月21日)

A Case of Methimazole-induced Drug Fever with Exacerbation of Granulocytopenia after Cessation
of the Medication in a Patient with Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III

Daisuke TOTSUKA¹, Izumi NYUMURA², Junko OYA², Ko HANAI²,
Keiko YANAGISAWA², Atsuhiko ICHIHARA³, Kiyomi HORIUCHI⁴, Takahiro OKAMOTO⁴,
Tomoko YAMAMOTO⁵, Toshiro NISHIKAWA⁵ and Yasuko UCHIGATA²

¹Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University²Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine³Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine⁴Department of Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical University⁵Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

The thioureylene antithyroid drug methimazole (MMI) is widely known to cause various adverse reactions including agranulocytosis, liver dysfunction and rhabdomyolysis. We report a case of MMI-induced drug fever with granulocytopenia and increase of Creatine Kinase (CK) in a patient with polyglandular autoimmune syndrome (PAS).

A 35-year-old man had been treated with 15 mg per day MMI for hyperthyroidism but he discontinued after 2 years. One year later, MMI treatment was resumed, because of recurrence of hyperthyroidism. During that period, he was diagnosed as type 1 diabetes and was admitted to our hospital. He became febrile on the 2nd hospital day, when he had been treated with MMI for 10 days. MMI was substituted by iodine because drug fever was suspected. Despite of the cessation of MMI, the number of neutrophil counts further decreased on the 4th day and it decreased to 599/ μ l. Additionally, MMI induced liver damage and rhabdomyolysis were suspected because of the elevations of transaminases and creatine kinase. Because of the poor control of hyperthyroidism by medications, total thyroidectomy was carried out.

We should follow up neutrophil count even after cessation of MMI because it may decrease additionally in some patients.

Key Words: polyglandular autoimmune syndrome, drug-induced fever, methimazole, granulocytopenia

緒 言

抗甲状腺薬であるチアマゾール (methimazole : MMI) は、無顆粒球症、myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連血管炎症候群など多彩な副作用を引き起こすことが知られている^{1)~3)}。MMI の副作用である発熱は、無顆粒球症と同時に認めるか、無顆粒球症発症後に認めることが多く、無顆粒球症による感染が発熱の原因になることが一般的である⁴⁾⁵⁾。我々は、MMI による薬剤熱と考えられる発熱が出現し、薬剤中止後に顆粒球減少および高 creatine kinase (CK) 血症など、多彩な副作用が出現した多腺性自己免疫症候群 3 型の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：35 歳，男性

主訴：息切れ，体重減少，手指振戦

既往歴：なし

家族歴：バセドウ病：母，叔母

現病歴：2008 年，バセドウ病と診断され，MMI 15mg 内服が開始されるも，2 年後内服を自己中止した。2011 年 2 月，振戦，息切れ，頻脈が出現し，同時期に口渴・多飲を認めた。同年 7 月 2 日，体重減少(10kg/5 ヶ月)，振戦，息切れを主訴に近医受診。thyroid stimulating hormone (TSH) 0.008 μ U/ml，fT4 6.31ng/dl，fT3-II 19.6pg/ml と甲状腺機能は亢進しておりバセドウ病の再燃のため MMI 15mg 内服が再開された。また，空腹時血糖 233mg/dl，HbA1c 8.9%，抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体 6,736U/ml と高値であり 1 型糖尿病と診断され，7 月 14 日東京女子医科大学糖尿病・代謝内科紹介初診。7 月 20 日バセドウ病加療および血糖コントロール目的に当科第 1 回入院となった。

入院時現症：身長 168.8cm，体重 47.9kg，BMI 16.8，血圧 97/48mmHg，HR 86 回/分・整，体温 37.1 $^{\circ}$ C であった。頭頸部は眼球突出や，甲状腺腫大を認めた。胸部・腹部に異常はなかったが，手指の振戦を認めた。

入院時検査所見：入院時の検査所見を Table 1 に示す。血算では異常は認めず，生化学検査にて alkaline phosphatase (ALP) の軽度上昇を認めるのみであった。糖代謝関連検査では，HbA1c 9.6%，glycoalbumin (GA) 28.4% と高値であり，膵島関連自己抗体は陽性であった。甲状腺関連検査は TSH<0.005 μ U/ml，fT4 4.07ng/dl，fT3-II 10.25pg/ml であり，

TgAb 等の抗体は高値であった。入院後経過を Fig. 1 に示す。MMI 開始 9 日目の入院時は，好中球数は正常，体温も 37.1 度であったが，翌日 10 日目に 39 度の発熱を認めた。臨床症状・検査所見(画像検査，各種培養) から感染症等は否定的であった。発熱の原因として MMI による薬剤熱を疑い，12 日目にヨウ化カリウム (KI) に変更しところ，速やかに解熱した。しかし，同日より好中球数は低下傾向となり，15 日目に 599/ μ l に減少した。同日 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) を投与開始し，以後好中球数は改善し，2,000/ μ l 前後で推移した。なお，12 日目，CK 111mg/dl と上昇は認めなかったものの筋肉痛あり，経過観察していたところ，14 日目に CK 1,239mg/dl と上昇，尿中ミオグロビン陽性となり，横紋筋融解症と診断。補液を開始したところ，第 18 病日には CK 105mg/dl まで改善した。甲状腺機能に関しては，KI に変更後もコントロール困難であり，外科的治療の適応と考え，39 日目，内分泌外科にて甲状腺全摘術を施行。病理所見は濾胞のびまん性増殖のみであり，悪性所見は認めなかった。術後の甲状腺コントロールは，レボチロキシン S 100 μ g 内服にて，5 ヶ月後，TSH 1.720 μ U/ml，fT4 1.33 ng/dl，fT3-II 1.9pg/ml と良好となった。

考 察

多腺性自己免疫症候群は，内分泌腺を含む複数組織の自己免疫疾患の組み合わせで定義される症候群で，合併する疾患の組み合わせから四つの病型に分類される⁶⁾。多腺性自己免疫症候群 1 型は慢性粘膜皮膚カンジダ症，副甲状腺機能低下症，副腎皮質機能低下症の 3 主徴のうち二つ以上を，2 型は副腎皮質機能低下症と甲状腺疾患あるいは 1 型糖尿病のうち二つ以上をもつ場合，3 型は甲状腺疾患に副腎皮質機能低下症以外の内分泌疾患をもつ場合，4 型は 1~3 型に該当しない複数の内分泌疾患を有する場合に定義される⁷⁾⁸⁾。本例のような GAD 抗体が高力価の 1 型糖尿病とバセドウ病合併例は，GAD 抗体陽性自体が両疾患の共通の免疫学的異常により生じている可能性がある。

抗甲状腺薬である MMI やプロピルチオウラシル (PTU) は，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎，関節痛，発熱などの多彩な副作用を認めるが，中でも無顆粒球症は 0.1~0.5% の割合で出現する重篤な副作用である⁹⁾。両薬剤とも無顆粒球症は起こしうるが無顆粒球症発症頻度は，MMI と PTU に差

Table 1 Examination findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Glucose metabolism	
pH	6.0	TP	6.0 g/dl	HbA1c (NGSP)	9.6 % ↑
Protein	-	Alb	3.9 g/dl	Glycated albumin	28.4 % ↑
Glucose	1+ ↑	T-bil	0.7 mg/dl	Anti GAD-Ab	9,300 U/L ↑
Ketone body	-	AST	16 U/L	Anti IA2-Ab	11.0 U/L ↑
Occult blood	-	ALT	24 U/L	ICA	640 JDF-U ↑
Urobilinogen	±	ALP	400 U/L ↑		
	<u>CBC</u>	BUN	23.0 mg/dl	<u>Thyroidal data</u>	
WBC	$6.70 \times 10^3 /\mu\text{l}$	Cr	0.34 mg/dl	FreeT3	10.25 pg/dl ↑
Neut	62.3 %	eGFR	227.6 ml/min/1.73 m ²	FreeT4	4.07 ng/dl ↑
Lymph	28.7 %	CK	38 U/L	TSH	0.005 $\mu\text{U/ml}$ ↓
Mono	4.8 %	Na	140 mEq/L	AntiTg-Ab	907 U/ml ↑
Eos	3.9 %	K	3.9 mEq/L	AntiTPO-Ab	130 IU/ml ↑
Baso	0.3 %	Cl	103 mEq/L	AntiTR-Ab	10.3 IU/L ↑
RBC	$4.82 \times 10^6 /\mu\text{l}$	TC	104 mg/dl	<u>HLA</u>	
Hb	14.2 g/dl	TG	37 mg/dl	Class I	A33 A24 B44 B55
Ht	40.0 %	LDL-C	46 mg/dl	Class II	DRB1: 0802, 1302
Plt	$37.1 \times 10^4 /\text{mm}^3$	CRP	0.09 mg/dl		DQB1: 0302, 0604
					DQA1: 0102, 0301

CBC: complete blood count, HLA: human leukocyte antigen

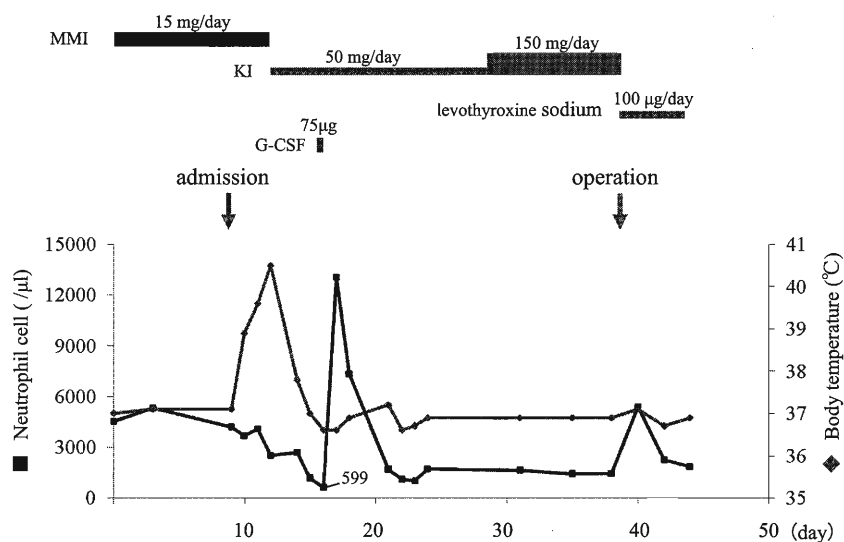


Fig. 1 Clinical course

MMI, 1-methyl-2-mercaptoimidazole; KI, Potassium Iodide; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor

はないが、MMIには用量依存性があること、PTUは投与量との間に明らかな関係がないことが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、死亡または肝移植が必要だった重篤な肝障害がPTU服用者のみで報告されているなど¹²⁾、重篤な副作用はMMIよりPTUのほうが多いことから、抗甲状腺薬の投与にはMMI(特に15mg/日以下)が推奨されている¹³⁾¹⁴⁾。

本例は、3年前のMMI初回投与時は副作用を一切認めなかったが、内服再開時、推奨量(15mg/日)で

投与するも多彩な副作用が出現した。GAD抗体陽性のバセドウ病の治療に関しては、薬物療法で寛解の導入が困難であること、薬剤での副作用頻度が高いことから、手術またはRI治療が勧められているが¹⁵⁾、本例でも薬物療法での副作用を多彩に認めたことから手術療法を選択した。

MMI副作用と遺伝子との関連は、無顆粒球症が、human leukocyte antigen (HLA) class II疾患感受性遺伝子DRB1*0803, DRB1*1501と関与することが

報告されているが、少数例での検討であり¹⁶⁾、本例ではその遺伝子は有していなかった。無顆粒球症以外の副作用に関しては、特定の遺伝子の関与を検討している論文は現在までになく、今後さらなる検討が必要であると考えられる。本例の発熱の原因は、2回目のMMI投与10日後にきたしていること、感染症・膠原病などのその他の原因による発熱が除外されたことから、MMIによる薬剤熱がもっとも疑われた。一般に、薬剤熱を起こすメカニズムには、①薬剤アレルギー(過敏反応)、②体温調節機能障害、③薬理的作用、④特異体質に伴う反応、⑤薬剤投与自体によるものに大別されるが¹⁷⁾、MMIによる発熱は①に相当すると考えられている¹⁸⁾。

最後に、MMIにおける無顆粒球症や顆粒球減少と発熱との前後関係に関して考察する。感染を伴ってほぼ同時に両者が出現するか、顆粒球減少後に発熱することが多く、MMI服用症例において顆粒球減少より発熱が先行する症例は調べた限りなかった。もちろん、発熱後しばらくたってから病院を受診する症例もありうるので、頻度を正確に評価することは困難である。本例のように感染を伴わない薬剤性発熱が顆粒球減少に先行する症例も存在することから、MMI中止後も、慎重に経過観察する必要がある。

結 論

MMI投与後、薬剤熱、次いで顆粒球減少や高CK血症と、多彩な副作用が出現した多腺性自己免疫症候群3型の1例を経験した。顆粒球減少や高CK血症は、内服中止後も進行する可能性があり、嚴重な経過観察が必要であると考えられた。なお、多彩な副作用を認めることはまれではあるが、重篤化するケースもあり、このような症例の特徴については、今後症例を重ね検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Tamai H, Takaichi Y, Morita T et al: Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* **30**: 525-530, 1989
- 2) Rosove MH: Agranulocytosis and antithyroid drugs. *West J Med* **126**: 339-343, 1977
- 3) Wing SS, Fantus IG: Adverse immunologic effects of antithyroid drug. *CMAJ* **136**: 121-127, 1987
- 4) 田尻淳一: 甲状腺疾患 診療スタンダードと新たなチャレンジ 抗甲状腺薬の副作用 無顆粒球症への対処の重要性. *内科* **100**: 871-875, 2007
- 5) 宮 恵子, 滝沢宏光, 金崎淑子ほか: 1型糖尿病をほぼ同時期に発症し、抗甲状腺薬過敏のために手術治療を要した Graves' 病の1例. *徳島赤十字病医誌* **12**: 93-99, 2007
- 6) Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* **350**: 2068-2079, 2004
- 7) Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* **23**: 327-364, 2002
- 8) Michaels AW, Gottlieb PA: Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* **6**: 270-277, 2010
- 9) Cooper DS, Goldminz D, Levin AA et al: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* **98**: 26-29, 1983
- 10) Takata K, Kubota S, Fukata S et al: Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid* **19**: 559-563, 2009
- 11) Noh JY, Yasuda S, Sato S et al: Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 2806-2811, 2009
- 12) Rivkees SA: The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* **19**: 1095-1111, 2006
- 13) 日本甲状腺学会編: 薬物治療「パセドウ病治療ガイドライン2011」, pp31-59, 南光堂, 東京 (2011)
- 14) The Food and Drug Administration and American Thyroid Association. Propylthiouracil-Related Liver Toxicity: Public Workshop, April 19, 2009, Washington, D.C.
- 15) Yoshihara A, Isozaki O, Okubo Y et al: Antigliutamic acid decarboxylase antibody in Graves' disease is a possible indicator for the unlikelihood of going into remission with antithyroid agents. *Endocr J* **56**: 269-274, 2009
- 16) Tamai H, Sudo T, Kimura A et al: Association between the DRB1*08032 Histocompatibility Antigen and Methimazole-Induced Agranulocytosis in Japanese Patients with Graves Disease. *Ann Intern Med* **124**: 490-494, 1996
- 17) 橋本章司: 不明熱の臨床 アレルギー・薬剤に起因する不明熱. *成人病と生活習慣病* **39**: 1243-1247, 2009
- 18) 三橋知明, 浅野知一郎, 小室一成ほか: Methimazoleにより高熱, 皮疹, 脾腫をきたした Basedow 病の一例. *医と薬学* **15**: 816-819, 1986