抗甲状腺剤による無顆粒球症の発症様式について

野口病院

田 尻 淳 一, 野 口 志 郎, 森 田 三 雄

田 丸 正 明, 村 上 信 夫

Studies on Onset Patterns in Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis

Junichi TAJIRI, Shiro NOGUCHI, Mitsuo MORITA,
Masaaki TAMARU and Nobuo MURAKAMI

Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation

We studied the patterns of the onset of antithyroid drug-induced agranulocytosis. From 1975 to 1990, 19,050 patients with Graves' disease receiving treatment with antithyroid drugs were seen at our clinic. For all patients with Graves' disease treated with an antithyroid drug, a routine white blood cell count was done every 2 weeks until euthyroid state was gained, and a count was done once every month thereafter. Of these, 70 were found to have agranulocytosis. Agranulocytosis was defined as a granulocyte count of $500/\text{mm}^3$ or less. In only 19 of the 70 was agranulocytosis detected after the occurrence of infection (symptomatic: classical agranulocytosis). The remaining 51 patients were asymptomatic when agranulocytosis was detected during routine white blood cell and granulocyte count monitoring. However, 17 of the 51 patients became symptomatic several days after the withdrawal of antithyroid drug treatment (shifted from asymptomatic to symptomatic agranulocytosis). Thirty-four patients had no symptoms of infection throughout the course of the disease (asymptomatic agranulocytosis).

In conclusion, 1) We found three patterns in the onset of antithyroid drug-induced agranulocytosis: classical (symptomatic), a shift from asymptomatic to symptomatic, and asymptomatic agranulocytosis, 2) Unexpectedly, classical (symptomatic) agranulocytosis was seen in only 19 of the 70 patients, 3) We were again reminded of the importance of routine white blood cell and granulocyte count monitoring.

Keywords : Antithyroid drug, Agranulocytosis, White blood cell count monitoring

は じ め に

抗甲状腺剤による無顆粒球症は稀であるが、重篤な副作用なので本薬剤を使用する場合には注意を要する。我々は抗甲状腺剤による無顆粒球症の早期発見に白血球および顆粒球数のルーチン測定

が有用であることを報告してきた¹⁾²⁾。1987年以降の症例を加え検討したところ、無顆粒球症の発症様式に3つのパターンのあることを見つけた。すなわち、発熱などの感染症状を伴って突然発症する典型型は以外と少なく、ルーチン白血球（顆粒球）測定で発見されたときには無症状で抗甲状腺剤中止後数日して感染症状のする移行型や抗甲状腺剤中止後もずっと症状のない無症状型が多いことが分かった。

対象と方法

1975年から1990年10月までに、当院にて抗甲状腺剤の投与を受けた19050人のバセドウ病患者に対して、定期的に白血球および顆粒球を測定した。1989年5月までは、白血球数を自動血球測定装置 (Sysmex CC700, 東亜) にて測定し、4000/mm³以下の場合スメアー顕鏡にて顆粒球数を測定した。1989年5月以降は、Sysmex NE6000 (東亜) にて全例で白血球数と顆粒球数を測定した。白血球と顆粒球数測定は甲状腺機能が正常になるまでは、2週間毎に、その後は1ヶ月毎に行った。無顆粒球症は顆粒球数が500/mm³以下と定義した。

Fig. Changes in white blood cell counts, neutrophil counts, and body temperature over time in three patterns of agranulocytosis due to antithyroid drug. Upper left; classical (symptomatic) type agranulocytosis, Upper right; shifted from asymptomatic type agranulocytosis, Lower right; asymptomatic agranulocytosis.

Agra; agranulocytosis, WBC; white blood cell, Neut; neutrophil, B.T; body temperature.

結 果

この期間中に経験した無顆粒球症は19050例中70例 (0.37%) であった [男4, 女66, 年齢40.7 ± 14.1才 (8~68)] mercazole, propylthiouracil (PTU) によるものが、それぞれ16383例中58例

(0.35%), 2667例中12例(0.45%)であった。この70例のうち、発熱などの感染症状が出現して初めて無顆粒球症が発見されたもの(典型型; classical type)が19例で、あとの51例は無顆粒球症発現時には無症状であった。しかしこの51例中17例では抗甲状腺剤中止後数日して発熱などの感染症状が出現した(移行型; shifted from asymptomatic to symptomatic type)。残り34例は抗甲状腺剤中止後もずっと無症状であった(無症状型; asymptomatic type)。この3つの発症パターンを図1に示す。無顆粒球症発症時の顆粒球数を各パターン別に比較すると、典型型では顆粒球数が $120 \pm 121/\text{mm}^3$ であるのに比べて、移行型および無症状型では顆粒球数が $262 \pm 159/\text{mm}^3$ ($p < 0.05$), $316 \pm 144/\text{mm}^3$ ($p < 0.01$)と有意に多かった。しかし、移行型では発熱などの症状が出現したときには、顆粒球数は平均 $40 \pm 60/\text{mm}^3$ と著明に低下した。抗甲状腺剤を中止してから無顆粒球症が回復するまでの日数を比較したところ、無症状型では 5.4 ± 4.3 日(1~18日)であるのに比べ、移行型では 10.2 ± 4.4 日(1~20日, $p < 0.01$)、典型型では 8.5 ± 4.4 日(2~16日, $p < 0.05$)と有意に回復までの日数がかかった。抗甲状腺剤中止した後も顆粒球が減少し続ける例を各パターンで比較したところ、典型型と移行型では19例中18例、17例中16例とほとんどの症例で抗甲状腺剤中止後に顆粒球が減少したが、無症状型ではそのような例は34例中11例のみであった。無症状型の顆粒球数最低値($284.7 \pm 155.7/\text{mm}^3$)は、典型型($48.4 \pm 81.1/\text{mm}^3$)、移行型($73.9 \pm 142.7/\text{mm}^3$)の顆粒球数最低値に比べて有意に高値であった($p < 0.01$)。また、抗甲状腺剤中止後に顆粒球が減少し続ける日数は、典型型 3.3 ± 1.7 日、移行型 3.7 ± 2.4 日、無症状型 4.0 ± 2.9 日とパターン間で差はなかった。

考 察

我々は1975年から1990年10月までに当院を訪れた抗甲状腺剤を投与したパセドウ病患者19050例に対して、来院時、全例白血球を測定することで、抗甲状腺剤による無顆粒球症には発症の様式に3つのパターンがあることを見つけた。従来から言われていたような発熱、咽頭痛などの急激な症状で発症して初めて無顆粒球症が見つかる典型型は70例中19例と以外と少ないことが分かった。残り51例はルーチンの白血球測定で無顆粒球症が見つかった時には発熱などの症状はなく、このうち1/3は抗甲状腺剤中止後数日して症状が出現したが(移行型)、2/3は抗甲状腺剤中止後もずっと無症状であった(無症状型)。いままでは、抗甲状腺剤による無顆粒球症は急激に発症する典型型であると教科書にも記載されており、白血球をルーチンに測定することは有用でないと言われていた³⁾。しかし、移行型で白血球を測定しないでそのまま抗甲状腺剤を投与しつづけ、症状の出たときに初めて白血球を測ると、あたかも典型型であるように思えることが今回の研究により分かった。無症状型では、早期に無顆粒球症を発見して抗甲状腺剤を中止し、適切な治療を行ったために症状が出なかったと考えたいが、control studyをしていないので治療効果については不明である。しかしながら、この無症状型の例で無顆粒球症と知らずに抗甲状腺剤を使用し続けると重症化して症状が出現してくることが予想される。又、今回我々が経験した抗甲状腺剤による無顆粒球症70例で1例の死亡例もなかったことは早期発見、早期治療によるところが大きいと思われた。

無症状型の顆粒球数最低値が典型型、移行型のそれと比べて有意に高値であることより、無症状型は他の2つの型より軽症であると思われる。早期に見つけたために軽症であるのか、何か抗甲状腺剤に対する反応性に違いがあるために軽症であるのかは今のところ不明である。しかし、無顆粒球症発症時の顆粒球数は無症状型と移行型で差がないので慎重に顆粒球数を測定して経過をみることが大切である。

1～2年前までは、抗甲状腺剤による無顆粒球症が発症したら顆粒球が増えてくるまでただひたすら待つのみであった。ステロイドを使用すると無顆粒球症からの回復が早くなったとの報告もある⁴⁾。しかし、我々の検討では、ステロイドを使用したものと使用しなかったものを比べても、無顆粒球症からの回復時間に違いはなかった。(ステロイド使用例；典型型 7.4 ± 3.1 日，移行型 9.5 ± 4.7 日，無症状型 4.2 ± 2.7 日；ステロイド未使用例；典型型 7.6 ± 3.9 日，移行型 10.6 ± 4.5 日，無症状型 5.5 ± 5.0 日，未発表データ)。G-CSF (Granulocyte-colony-stimulating-factor) が臨床の場で使用できるようになって、抗甲状腺剤による無顆粒球症の治療として大きな期待をもたせた。確かに顆粒球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下の顆粒球減少症や軽症の無顆粒球症には非常に有効と思われたが、顆粒球数が0になってしまうような重症の無顆粒球症では回復までに10～14日を要する⁵⁾。in vitro の実験で骨髓前駆細胞をG-CSFで刺激した場合に成熟顆粒球ができるまでに7～14日を要すと言われている⁶⁾。また顆粒球が0になるような重症の無顆粒球症ではG-CSFを使用できなかったときでも回復までに7～14日かかっていた。このことから、重症例ではG-CSFを使用しても回復までの時間に差がなく、このような例ではG-CSFは期待されたほど有用でないと思われた。あらためて、ルーチン白血球、顆粒球数の測定による早期発見、早期治療の重要性を痛感した。

結 語

白血球をルーチンに測定することで我々は抗甲状腺剤による無顆粒球症の発症に3つのパターンのあることを発見した。このことは抗甲状腺剤による無顆粒球症発症の病態を知るうえでおいに役立つものと考ええる。まれではあるが臨床上注意を要するこの疾患を早期に発見するために、ルーチンの白血球、顆粒球数測定の重要性がもっと認識されることが望まれる。

本論文の要旨は第33回日本内分泌学会甲状腺分科会（大阪，1990）にて発表した。

文 献

- 1) Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med 1990; 150: 621–624
- 2) Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Antithyroid drug induced agranulocytosis: Is routine white blood cell count effective for the detection? Arch Intern Med 1992; 152: 207 (letter)
- 3) Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 1984; 331: 1353–1362
- 4) Hamada N, Itoh K, Momotani N, Nishikawa Y, Mimura T, Morii H. Effect of corticosteroids in 10 cases of methimazole-induced agranulocytosis. Endocrinol Japon 1981; 28: 823–827
- 5) Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. Arch Intern Med 1993; 153: 509–514
- 6) Niho Y, Till JE, McCulloch EA. Granulopoietic progenitors in suspension culture. Blood 1975; 45: 811–821

(受付日：'92. 9. 10)

(採択日：'92. 10. 26)