抗甲状腺薬による無顆粒球症に急性喉頭蓋炎、深頸部膿瘍を併発し、 気道確保と頸部切開排膿を要した1例

対馬 那由多 赤澤 茂 木村 将吾

要旨：バセドウ病に対して使用されたチアマゾールにより無顆粒球症を生じ、併発した急性喉頭蓋炎と深頸部膿瘍により気道確保と頸部外切開による排膿を要した症例を経験したので報告する。

急性喉頭蓋炎に対しては、喉頭内視鏡をガイドとした気管挿管にて気道確保を行った。同手技は外科的気道確保を避けたい症例において有用と考えられた。深頸部膿瘍は好中球数が上昇した後に確認され、無顆粒球症症例では通常とは異なる時期の膿瘍形成に留意する必要がある。

治療経過では肺塞栓症を併発し、バセドウ病に対しては甲状腺全摘術を行った。

キーワード：バセドウ病、チアマゾール、無顆粒球症、急性喉頭蓋炎、深頸部膿瘍

Summary A case of antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by acute epiglottitis and deep neck abscesses leading to airway management and external neck drainage:

Nayuta Tsushima, Shigeru Akazawa and Shogo Kimura. Department of Otolaryngology, Hakodate General Central Hospital

Agranulocytosis is a serious side effect of antithyroid drugs. We report a case of antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by acute epiglottitis and deep neck abscesses. A 43-year-old woman was prescribed thiamazole for Graves' disease. She visited her regular doctor because of sore throat and high fever. She was diagnosed with agranulocytosis and was admitted to our hospital. We checked her throat because she had severe throat pain: she nearly choked due to acute epiglottitis. We intubated her using a flexible video laryngoscope. After noting a high neutrophil count, bilateral deep neck abscesses were detected. The abscesses were treated by neck incision and drainage. Intubation using an endoscope appears to be effective for a patient who should avoid surgery. The timing of abscess formation was different from usual in a patient with agranulocytosis. She suffered pulmonary embolism during the progress of treatment. A total thyroidectomy was performed for Graves' disease.

Key words: Graves' disease, thiamazole, agranulocytosis, acute epiglottitis, deep neck abscesses

[Received May 22, 2015, Accepted Oct. 30, 2015]

はじめに

抗甲状腺薬による無顆粒球症は、重篤な副作用として広く知られている。今回、バセドウ病に対して処方されたチアマゾールにより無顆粒球症を生じ、

急性喉頭蓋炎と深頸部膿瘍を併発した症例を経験した。初診時には急性喉頭蓋炎により気道確保を要する状況であり、喉頭内視鏡をガイドとした気管挿管を行った。その後、両側の深頸部膿瘍を形成したため、頸部外切開による切開排膿を施行した。原疾患であるバセドウ病に対しては甲状腺全摘術を行った。治療経過において肺塞栓症の併発も認めた。

無顆粒球症における気道確保方法や、通常とは異

図1 喉頭蓋と披裂の腫脹を認め、気道確保を要する状態であった。

図2 脂肪組織の濃度は上昇していたが、膿瘍を疑う所見はなかった。

なる経過での膿瘍形成などについての考察を含めて報告する。

症 例

症例：43歳，女性。

主訴：発熱，咽頭痛。

既往歴：20歳頃にバセドウ病を指摘されていたが，自覚症状に乏しく治療は自己中断となっていた。

現病歴：2014年6月9日より，バセドウ病の診断にて近医内科からチアマゾール（MMI）の内服が開始となった。7月6日から発熱と咽頭痛を自覚し，7月7日に当院内科を受診した。血液検査で白血球数 $280/\mu\text{l}$ ，好中球1%であり，MMIによる無顆粒球症の診断で入院となった。入院時の甲状腺機能はTSH $0.01\mu\text{U}/\text{ml}$ 未満（基準値 $0.35\sim4.94\mu\text{U}/\text{ml}$ ），FT3 $1.81\text{pg}/\text{ml}$ （基準値 $1.71\sim3.71\text{pg}/\text{ml}$ ），FT4 $0.82\text{ng}/\text{ml}$ （基準値 $0.70\sim1.48\text{pg}/\text{ml}$ ）であった。

7月8日，咽頭痛の精査目的に当科紹介となった。

初診時現症：体温： 39.2°C ， SpO_2 ：96%（酸素非投与下）。

右口蓋扁桃に少量の白苔が付着していたが，扁桃周囲膿瘍を疑う軟口蓋腫脹は認めなかった。頸部には発赤と高度の腫脹を認め，甲状軟骨および輪状軟骨の触知は不可能であった。喉頭蓋と披裂が高度に腫脹し，早急な気道確保を要する状況であった（図1）。

初診時造影CT：頸部の脂肪組織濃度は上昇していたが，膿瘍と考えられる周囲の造影を伴う低吸収域は認めなかった（図2）。甲状腺は腫大していた。

経過：気道確保に関して内科医，麻酔科医と協議したが，通常の気管挿管は困難と予測された。高度

の無顆粒球症を呈していたため，可能な限り輪状甲状間膜切開や気管切開術等の外科的気道確保は回避したいと考えた。また，頸部の腫脹や甲状腺の腫大を認めており，外科的気道確保は施行自体が困難とも考えられた。以上を踏まえ，内視鏡をガイドとしての気管挿管を選択した。挿管が出来ずに外科的気道確保が必要になる可能性を説明した上で，当科にて喉頭内視鏡を用いて経鼻気管挿管を施行した。表面麻酔から開始し，鼻内にはエピネフリン，リドカイン含有のガーゼを用い，咽頭と喉頭にはリドカインスプレーを噴霧した。ダイレーターとして内径6mmの経鼻エアウェイを挿入し，抜去した後に内径6mmの経鼻挿管チューブを挿入したが，この際に口腔から中咽頭後壁を観察して，チューブの先端が声門の手前に位置するよう調節した。経鼻挿管チューブは予め出来るだけ短く切断しておき，喉頭内視鏡の先端がチューブから出るようにした（図3）。挿管チューブ内に喉頭内視鏡を挿入して気管内まで進めたのち，内視鏡をガイドとして挿管チューブを気管内に留置した。

気道確保後には入院時に提出した血液培養2セットからいずれも肺炎球菌が検出された。抗菌薬はMEPMにVCMやABPCを併用した。G-CSF製剤と γ -グロブリン製剤は入院時から使用を継続した。急性期DIC診断基準にて4点と基準を満たしたため，トロンボモジュリン製剤の投与も行った。第9病日から好中球は上昇し，第10病日には好中球が $500/\mu\text{l}$ 以上となった。同時期よりCRPは低下し，第17病日には喉頭所見が改善したことを確認した後に抜管となった（図4）。抜管までの好中球数，CRPの推移を図5に示す。

第20病日に両頸部痛の訴えがあったため頸部超

図 3 経鼻挿管チューブは予め短く切断する
(上：切断前，下：切断後)。

図 4 抜管時。喉頭の腫脹は改善していた。

図 5 入院時より抜管時までの好中球数，CRP の推移。

図 6 両側に膿瘍を認め、左側では副咽頭間隙にも存在していた (矢頭)。

音波検査を行ったところ、右側に辺縁不正な低エコー域を認め、穿刺すると膿汁が吸引された。造影 CT では左側にも 2 つの膿瘍を認めており、1 つは副咽頭間隙に存在していた (図 6)。抜管時に改善

していた喉頭の腫脹は再度増悪していた (図 7)。同日局所麻酔下に頸部外切開による両側の切開排膿を行った。術後に喉頭の腫脹は改善を認めたが、造影 CT では左副咽頭間隙に 15mm 大の膿瘍が残存

図 7 深頸部膿瘍形成時には、喉頭の腫脹が再増悪していた。

図 8 右肺動脈 A8 に血栓の所見を認めた。

図 9 TAZ/PIPC 投与後も左副咽頭間隙の膿瘍は残存していた。

していた。TAZ/PIPC の投与による保存的治療を行い、膿瘍が消失しない場合には後日甲状腺全摘術とあわせて全身麻酔下に再度切開排膿を行うこととした。

第 24 病日に急な呼吸苦、胸痛、血圧低下があり、造影 CT で右肺動脈 A8 に血栓の所見を認めた (図 8)。肺塞栓症の診断となり、ヘパリンおよびワルファリンによる抗凝固療法開始となった。TAZ/PIPC の投与は継続したが、左副咽頭間隙の膿瘍は残存していた (図 9)。抗凝固療法の中絶が可能な程度に肺塞栓症の状態が改善した第 33 病日に手術を行うこととなった。術前には FT3 4.4pg/ml と上昇を認め、ヨウ化カリウムの内服を行った。バセドウ病に対する術式は、術後に甲状腺機能亢進症が再発することを避けるため、甲状腺全摘術を選択した。手術では甲状腺左葉周囲に癒着を認めたが、出血に苦慮することはなかった。両側の反回神経および上上皮小体と考えられる構造は温存した。残存していた左副咽頭間隙の膿瘍は前回の切開創を広げ、同定した顎下

腺を指標とし、その裏面から鈍的に開放してペンドローズドレインを挿入した。

第 36 病日より抗凝固療法を再開した。術後にインタクト PTH の値は低下しておらず、9 月 2 日に第 59 病日で退院となった。

考 察

無顆粒球症は好中球数が $500/\mu\text{l}$ 未満の状態と定義され、MMI の投与による無顆粒球症の発症頻度は 0.2 ~ 0.5% 程度である¹⁾。無顆粒球症の主要症状は発熱、咽頭痛であり²⁾、咽頭および喉頭における炎症の程度を耳鼻咽喉科医が評価することは治療にあたり重要であると考えられる。無顆粒球症を生じた場合、以前は 16% 程度の死亡率とされていたが³⁾、抗菌薬の向上などにより、現在の死亡率は 5% 程度と報告されている⁴⁾。無顆粒球症の治療は被疑薬の中止と広域スペクトラムの抗菌薬投与であり、内服中止後に 1 ~ 3 週間程度で顆粒球数の回復が見込まれる⁵⁾。G-CSF 製剤の有効性については、否定的な

報告も散見されるが⁶⁾、入院期間や好中球数回復までの期間を短縮させるとの報告が多く¹⁾、本症例でも好中球数が上昇するまで投与を継続した。予後不良因子としては、65歳以上、好中球数100/ μ l未満、敗血症の併発、腎不全などの併存疾患の存在が報告されている⁴⁾。本症例では重篤な好中球数の低下に敗血症を併発したが、若年で併存疾患が無かったことが救命につながったと考えられる。

治療経過において、好中球数が上昇し、急性喉頭蓋炎が改善した後に両側の深頸部膿瘍を生じた。報告は少ないが、同様に一旦炎症が改善した後に膿瘍を形成する症例が見られる⁷⁾。好中球数の上昇後に膿瘍を形成することは、その機序からも自然な経過と考えられ、無顆粒球症を生じた症例では、好中球数が回復し、一旦炎症が改善した後も慎重な経過観察が必要と考えられる。

無顆粒球症を生じた症例で咽頭および喉頭の炎症を併発した場合、本症例と同様に早急な気道確保が必要となる事態を生じ得ると考えられる。今回は通常の気管挿管が困難と考えられたが、内視鏡をガイドとした気管挿管により気道確保が可能であった。渉猟し得た範囲では、無顆粒球症を呈している状況で輪状甲状関膜切開や気管切開などの外科的気道確保を行った報告は見られないが、施行した場合には手術創からの感染を生じる可能性が高いと考えられるため、気管挿管により気道確保が出来たことは良好な転帰の一因になった可能性もあると思われる。内視鏡をガイドとした気管挿管は、麻酔科では気道確保困難症例に対する手技として広く認知されており、各国のガイドラインにも記載が見られる⁸⁾。全身麻酔導入時を前提とされており、仰臥位で気管支鏡を使用して行われるのが一般的であるが、咽頭から喉頭に腫脹が存在する場合、仰臥位では咽頭腔が狭くなり、分泌物の存在も加わって内視鏡での観察が困難な場合も多い。仰臥位は呼吸苦が増強し得る体勢でもあり、今回は座位で施行した。内視鏡をガイドとした気管挿管では挿管経路として経口、経鼻いずれも選択される。経鼻挿管の不利な点としては鼻処置の必要性や鼻出血の可能性が挙げられ、有利な点は反射の誘発が軽度であることや、正中保持の容易さである⁸⁾。これらの不利な点は耳鼻咽喉科医にとっては比較的容易に対処が可能と考えられる。本症例では炎症により喉頭の観察が通常よりも困難であり、挿管ができなかった場合を考慮すると鎮静もしづらいため、反射が比較的軽度であり、正中保持の容易な経鼻挿管を選択した。座位での経鼻挿管としたことで、日常診療で行っている手技を流用することが可能であった。

今回は喉頭内視鏡を用いたが、ガイドとして使用する内視鏡は外径が太く⁸⁾、長い方が有利である。喉頭内視鏡を用いる場合、処置用の喉頭内視鏡は観察のみを目的とした内視鏡よりも有効長が長い場合があり、ガイドとしての使用に適していると考えられる。

肺塞栓症に関しては、抜管後も体動が少ないまま経過していたことが原因と考えられる。単発の塞栓であり、抗凝固療法により速やかに改善を認めたことから、咽頭および喉頭の炎症に伴う敗血症性肺塞栓症としては非典型的な経過であった⁹⁾。

本症例は無顆粒球症を生じてからの治療経過において、甲状腺機能亢進症は軽度であったが、対応が必要となった場合には無機ヨード、 β ブロッカー、ステロイド薬の投与等でコントロールを図ることとなる¹⁰⁾。今回は術前に短期間の無機ヨードの投与を行ったが、無機ヨードは数週間程度で効果が見られなくなるため、根本的な治療を行う時期を予め計画しておくことが必要である。

抗甲状腺薬により無顆粒球症を生じた場合、バセドウ病に対しては手術や内照射療法を行うことになるが、今回は早期に根治的な治療を行うために手術を選択した。内科医とも協議した上で術式は甲状腺全摘術とした。甲状腺組織残置量を2g未満とする超亜全摘術でも再発の可能性は否定できないことから¹¹⁾、無顆粒球症を生じたバセドウ病症例では、術後再発の無い甲状腺全摘術は術式として妥当であると考えた。

ま と め

- 1) MMIにより無顆粒球症を生じ、重篤な急性喉頭蓋炎と深頸部膿瘍を併発した症例を経験した。
- 2) 気道確保の際には、座位かつ経鼻で行う内視鏡をガイドとした気管挿管が有効であった。
- 3) 無顆粒球症症例では、好中球数が上昇した後に膿瘍形成をし得ることを念頭に置いて診療を行うことが必要と考えられた。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Andress E, Maloisei F: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 15 : 15-21, 2008.
- 2) Sheng CC, Hung CC, Chen YC, et al: Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 92 : 455-461, 1999.
- 3) Julia A, Olona M, Bueno J, et al: Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 79 : 366-371, 1991.

- 4) Andress E, Zimmer J, Affenberger S, et al: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 17 : 529-535, 2008.
- 5) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症. 東京, 2007.
- 6) Fukata S, Kuma K, Sugawara M: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 9 : 29-31, 1999.
- 7) Muntarbhorn K, Rees TA, Cheesman AD: *Serratia marcescens* septicemia agranulocytosis and retropharyngeal abscess. *J R Soc Med* 75 : 905-906, 1982.
- 8) 青山和義, 竹中伊知郎: Difficult airway management (DAM) におけるファイバースコープガイド下気管挿管の現状と今後. *日臨麻会誌*, 30 : 567-576, 2010.
- 9) 百島尚樹, 坪田 大, 光澤博昭, 他: 敗血症性肺塞栓症を合併した内頸静脈血栓症例. *耳鼻臨床*, 94 : 1033-1037, 2001.
- 10) 寺田哲也, 牧本一男, 和田公平, 他: 無顆粒球を発症したバセドウ病の手術経験. *耳鼻臨床*, 93 : 575-580, 2000.
- 11) 飯田 豊: バセドウ病に対する手術術式の比較検討. *日臨外会誌*, 3 : 617-621, 2013.