γ グロブリン製剤の大量投与により一時的に甲状腺機能の改善を認めたバセドウ病の1例

伊 東 俊 夫・北 嶋 直 人・木 下 芳 一・梶 谷 定 志
岸 原 道 三・稲 留 哲 也・福 崎 恒

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (1) : 110~114, 1992.

High-dose intravenous gammaglobulin treatment for Graves' disease—transient improvement of thyroid function

Toshio Itoh, Naoto Kitajima, Yoshikazu Kinoshita, Teishi Kajiya,
Michizo Kishihara, Tetsuya Inatome and Hisashi Fukuzaki

Department of Internal Medicine, Miki City Hospital

【Summary】

High-dose gammaglobulin treatment transiently improved the thyroid function in a 49-year-old woman with Graves' disease. She first complained of palpitation and general malaise in October 1986. At that time, purpura occasionally appeared. Her skin was slightly moist. Diffuse goiter without exophthalmus was positive. Anemia was absent. White blood cell and platelet counts were reduced. Total bilirubin (in particular indirect bilirubin) was elevated. In the thyroid function tests, elevation of T 3, T 4, FT 3, FT 4 and thyroglobulin was noted. TSH receptor antibody was positive. TSH was lower than the limit of detection. Both 3-hour and 24-hour ¹²³I uptakes into the thyroid gland were elevated. Thyroid test and microsome test were both positive. Coombs test was negative. Platelet associated IgG was weakly positive. Sternal bone marrow puncture disclosed an elevated megakaryocyte count. Based on these results, she was diagnosed as Graves' disease associated with idiopathic thrombocytopenic purpura or Evans' syndrome. Considering a possible hemorrhagic tendency, she was treated with sulfonated human immunoglobulin for 5 days (17.5 g/day). This treatment reduced T 3, T 4, FT 3 and TSH receptor antibody, while it elevated TSH. The 24-hour ¹²³I uptake tended to decrease. However, no change was observed in thyroglobulin, thyroid test or microsome test. Intravenous immunoglobulin may have inhibited the binding of the TSH receptor antibody to the TSH receptors in human thyroid tissue, or may have suppressed the production of the TSH receptor antibody, but the exact mechanism is obscure.

Key words : Graves' disease,
high-dose gammaglobulin,
thyroid function

【概 要】

49歳、女性。1986年秋動悸、全身倦怠感を自覚。紫斑が出現。1987年7月入院。眼球突出なし。びまん性甲状腺腫あり。貧血なく、白血球数、血小板数は減少。T. Bil, I. Bilが増加。T 3, T 4, FT 3, FT 4, サイログロブリンが増加し、TSH レセプター抗体は陽性。TSH は感度以下。 ^{123}I uptake は増加。サイロイドテスト、マイクロゾームテストは陽性。クームス試験は陰性。ハプトグロビンは低下。PAIgG は弱陽性。骨髓穿刺検査で巨核球数は増加。特発性血小板減少性紫斑病を合併したバセドウ病と考えた。出血傾向のためにヒト免疫グロブリン製剤 17.5 g を5日間投与したところ、T 3, T 4, FT 3, FT 4, TSH レセプター抗体の低下、TSH の増加、 ^{123}I uptake 検査にて低下傾向を認めた。TSH レセプター抗体がTSH 受容体へ結合するのを γ グロブリンが一時的にブロックしたのか、TSH レセプター抗体の産生を抑制したのかもしれないが、詳細は不明である。今後詳細な検討が必要である。

I. 緒 言

バセドウ病患者に γ グロブリン製剤を大量に使用したところ、一時的に甲状腺機能の改善を認めた例を経験した。今後詳細に検討する必要があると思われるので報告する。

II. 症 例

症 例 : 49歳、女性。

主 訴 : 動悸。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 昭和46年虫垂炎手術。

現病歴 : 昭和61年10月初めに動悸、全身倦怠感を自覚したが、すぐに消失。同年11月登山時に胸部違和感、吐き気を自覚。その頃より時々紫斑が出現していた。昭和62年7月精査目的にて本院内科に紹介され、入院となった。

現 症 : 体格中等度、栄養良。皮膚はやや湿潤。紫斑なし。血圧154/80 mmHg、脈拍80/分、不整、左右差なし。眼球突出なし。びまん性甲状腺腫を認め、弾性軟。表在性リンパ節は触知せず。心・肺は異常なし。肝・脾の腫大なし。下肢に浮腫なし。神経学的所見に異常なし。

入院時検査成績 (表1) : 貧血は認めなかったが、白血球数、血小板数は減少していた。出血・凝固検査にてAPTTが延長し、lupus anticoagulantの存在が疑われ、Colacoらの方法¹⁾にて検査したが、陰性であった。生化学検査でALPがやや増加し、T. Bil

(とくに間接 Bil)が増加していた。甲状腺機能検査ではT 3, T 4, FT 3, FT 4, サイログロブリンが増加し、TSH レセプター抗体は28%と陽性を示した。TSH は感度以下であった。 ^{123}I uptake 検査では3時間、24時間が共に上昇していた。サイロイドテスト、マイクロゾームテストは陽性であった。免疫血液検査ではクームス試験は陰性であったが、ハプトグロビンは低下していた。血小板表面IgGは弱陽性であった。抗核抗体は陰性であった。胸骨骨髓穿刺検査で有核細胞数は正常であったが、巨核球数は増加していた。以上より本症例は特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) あるいはEvans症候群疑いを合併したバセドウ病と考えた。経過中に時に紫斑が出現し、出血傾向が危惧され、 γ グロブリン製剤の大量投与を行った (表2)。乾燥ヒトスルホ化免疫グロブリン製剤 17.5 g を5日間投与した。白血球数、赤血球数、血小板数、T. Bil, LDHには変化を認めなかったが、甲状腺機能検査にてT 3, T 4の一時的な減少が認められた。そこで甲状腺機能の詳細な検討を加えるために同様に再度投与したところ、T 3, T 4, FT 3, FT 4は投与6日目まで減少し、TSH レセプター抗体は少なくとも13日目まで減少し、TSHの増加も投与6日目まで認めた。また ^{123}I uptake 検査にて24時間値が13日目まで低下傾向を認めた。しかしサイログロブリン、サイロイドテスト、マイクロゾームテスト、サイロキシン結合蛋白 (TBG) には変化を認めなかった。

経 過 : メチマゾール投与のみにて加療したところ、甲状腺機能は正常化し、T. Bilも正常化した。

表 1 入院時検査成績

RBC	401 万/ μ l	FBS	75 mg/dl	抗核抗体	(-)
Hb	12.0 g/dl	TG	45 mg/dl	LE 細胞	(-)
Ht	35.6 %	T-Chol	72 mg/dl	LE test	(-)
WBC	2,100 / μ l			直接クー姆斯試験	(-)
Band	17 %	T 3	2.6 ng/dl	間接クー姆斯試験	(-)
Seg	46 %	T 4	17.4 μ g/dl	ハプトグロビン	<10.0 mg/dl
Lymph	30 %	TBI	0.37	PAIgG	184 ng/10 ⁷ Plat
Mono	6 %	T 4/TBI	47.02	PBIgG	(-)
Eosin	1 %	TSH	<0.5 μ U/ml		
Reticulo	47 %	T 3 U	48.0 %	[末梢血リンパ球サブセット]	
Plat	5.2 万/ μ l	FT3	9.0 pg/ml	CD 3(OKT 3)	61.5 %
		FT 4	>5.0 ng/dl	CD 4(OKT 4)	47.4 %
P-T	12.4 秒	TSH receptor 抗体	28 %	CD 8(OKT 8)	12.9 %
A-PTT	44.4 秒	サイログロブリン	43 ng/ml	CD 4/CD 8	3.67
出血時間	2 分 30 秒			OKIaI	23.9 %
		サイログロブリン $\times$ 200		smIg	21.5 %
尿検査		マイクロゾーム T $\times$ 3,000			
蛋白, 糖	(-)			[胸骨骨髓像]	
沈査	正常	¹²⁵ I uptake 3 h	65 %	NCC	48.0 / μ l
		24 h	96 %	MgK	206 / μ l
GOT	37 IU/l	TP	6.6 mg/dl	白血球系	73.2 %
GPT	22 IU/l	Al	65.8 %	赤血球系	25.2 %
ALP	302 IU/l	α_1 -G1	5.1 %	形質細胞	1.2 %
LAP	15 IU/l	α_2 -G1	6.2 %	細網細胞	0.4 %
T. Bil	4.1 mg/dl	β -G1	7.0 %		
I. Bil	2.2 mg/dl	γ -G1	15.9 %	胸部単純写真 CTR	62 %
LDH	351 IU/l	CRP	<0.3 mg/dl		
ChE	880 IU/l	RA	(-)	心電図 心房細動	
γ -GTP	103 IU/l	ASLO	125 U		
Na	142 mEq/l	IgG	2,470 mg/dl	血沈 1 h	21 mm
K	3.4 mEq/l	IgA	342 mg/dl	2 h	25 mm
Cl	102 mEq/l	IgM	337 mg/dl		
Ca	8.5 mg/dl	CH 50	30.9 U/ml		
P	3.2 mg/dl	C 3	61.3 mg/dl		
BUN	13 mg/dl	C 4	15.5 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl				

血小板数は 10 万前後を維持している。

III. 考 案

γ グロブリン製剤はウイルス感染症をはじめ種々の感染症に対して使用されているが²⁾、近年その大量投与が目ざされ、ITP³⁻⁴⁾、重症筋無力症⁵⁾、全身性エリテマトーデス⁶⁾、自己免疫性溶血性貧血⁷⁾、免疫性好中球減少症⁸⁾、川崎病⁹⁾などに有効性が報告されているが、バセドウ病に関しては長谷川らの甲状腺自己抗体価の改善したという報告¹⁰⁾があるが、本報告が甲状

腺機能の改善を認めた最初の報告である。本例は眼球突出は認められなかったものの、① 心電図で心房細動の状態であること、② T 3, T 4 などの各種甲状腺機能検査にて甲状腺機能亢進状態を示していたこと、③ TSH が感度以下に減少していたこと、④ I シンチグラフィーにてびまん性集積を認めたこと、⑤ ¹²⁵I uptake 検査にて 3 時間、24 時間共に集積の増加を認めたことより、バセドウ病と診断した。また血小板減少、T. Bil, I. Bil の増加に関しては、副腎皮質ホルモン剤は投与せずにメチマゾールにて甲状腺機能が改

表 2 γ グロブリン製剤大量投与前後の甲状腺機能検査の推移

	γ -グロブリン製剤(5日間)					γ -グロブリン製剤(5日間)				
	[前]	[6日目]	[9日目]	[13日目]	[20日目]	[前]	[3日目]	[6日目]	[9日目]	[13日目]
	8月26日	8月31日	9月3日	9月7日	9月14日	9月16日	9月18日	9月21日	9月24日	9月28日
WBC	2,100		1,300		3,200	1,900	1,800	1,200	1,100	1,700
RBC	401		380		426	392	397	385	392	388
PLT	5.2		4.2		4.9	4.4	4.4	3.5	4.4	5.2
T. Bil	4.1		2.8		5.2	5.2		3.8		4.1
I. Bil					2.9	2.9				
LDH	326		340		379	379		343		410
T 3	2.6	1.5		2.0	2.0	1.6	1.4	1.3	2.6	1.8
T 4	17.4	11.7		15.7	14.8	13.8	12.0	11.4	14.3	12.7
TSH	<0.5	0.6		<0.5	<0.5	<0.5		0.9		
FT 3						6.1	3.2		5.5	
FT 4						>5.0	3.5		>5.0	
TSH receptor 抗体	28	9		9	12	12	9	6		2
サイログロブリン	43	150		180	240	120	110	130		
TBG						15				12
サイロイド T	400	40	400	200	200	200	200	200		200
マイクロゾーム T	6,400	3,200	3,200	3,200	3,200	3,200	3,200	3,200		3,200
^{125}I uptake 3 h						3.1	14.5			14.6
24 h						88.6	74.0			68.0
IgG						2,470		4,160		3,341
IgA						342		308		350
IgM						337		255		295

善するにともない血小板数の増加, T. Bil, I. Bil の正常化を認めたこと, γ グロブリン製剤大量投与により血小板数の増加を認めなかったことより甲状腺機能亢進症による関与が考えられた。その機序に関しては甲状腺ホルモンによる骨髓網内系の活性化による赤血球, 血小板の破壊亢進が考えられるが, 詳細は不明である。しかし, 本例の場合, 甲状腺機能が正常化した後も血小板数は 10 万前後で正常化せず, 血小板表面 IgG が弱陽性であることより, 一部 ITP が関与していると考えられる。

バセドウ病の病因は現在も不明な点が多いが, 1956 年の Adams らの LATS (long acting thyroid stimulator) の存在の報告以来, バセドウ病は血中の異常甲状腺刺激物質が甲状腺を刺激し, ホルモンを過剰分泌させる自己免疫疾患と考えられ, とくに TSH レセプター抗体の存在が注目されている。今回 γ グロブリン製剤の大量投与にて一時的に甲状腺機能が改善さ

れたが, その機序の可能性として, TSH レセプター抗体が TSH 受容体に結合することを γ グロブリンが一時的にブロックしたか, または一時的に TSH レセプター抗体の産生が抑制されたことが考えられるが, 詳細は今後の問題である。しかし, バセドウ病の病因, 病態生理を考えるうえできわめて注目に値すると思われる。また γ グロブリン製剤はその至適投与量を検討することにより甲状腺クリーゼの際に治療の補助手段に, あるいはヨードアレルギーなどの薬剤アレルギーのある際の一つの治療手段になりうる可能性も考えられる。 γ グロブリン製剤大量投与により T 3, T 4 などの測定の際の *in vitro* の assay 系への影響などを検討しなければならないが, 今後詳細な検討が必要である。

本報告の要旨は第 19 回日本臨床免疫学会総会 (1991 年, 長崎) にて発表した。

文 献

- 1) Colaco, C.B., Elkon, K.B. : The lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.*, 28 : 67~74, 1985.
 - 2) Berkman, S.A., Lee, M.L., Gale, R.P. : Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann. Intern. Med.*, 112 : 278~292, 1990.
 - 3) Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V. et al. : High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenia in children. *Lancet*, I : 1228~1231, 1981.
 - 4) Schmidt, R.E., Budde, U., Schafer, G. et al. : High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*, II : 475~476, 1981.
 - 5) Gajdos, P., Outin, H., Elkharrat, D. et al. : High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis [Letter]. *Lancet*, I : 406~407, 1984.
 - 6) Sugisaki, T., Shiwachi, S., Yonekura, M. et al. : High-dose intravenous gammaglobulin for membranous nephropathy (MN), membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and lupus nephritis. *Fed. Proc.*, 41 : 692~708, 1982.
 - 7) Salama, A., Maahn, I., Neuzner, J. et al. : IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.*, 48 : 391~392, 1984.
 - 8) Pollack, S., Cunningham-Rundles, C., Smithwick, E.M. et al. : High-dose intravenous gammaglobulin in autoimmune neutropenia [Letter]. *N. Engl. J. Med.*, 307 : 253, 1982.
 - 9) Newburger, J.W., Takahashi, M., Burns, J.C. et al. : The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N. Engl. J. Med.*, 315 : 341~347, 1986.
 - 10) 長谷川登・鯖江捷夫・服部和彦 : γ -グロブリン大量療法を施行した慢性ITPと甲状腺機能異常合併の2症例. *日本血液学会雑誌*, 49 : 137~138, 1986.
-