症例報告

甲状腺クリーゼに対して CHDF+緩徐血漿交換を試みた2症例

松田 静¹ 澤田 昌平¹ 榎井 孝之¹ 川上 享弘²
川村 寿一²
康生会武田病院総合診療科¹ 同血液透析科²

キーワード：甲状腺クリーゼ，CHDF，緩徐血漿交換
〈要旨〉

【症例】投薬治療抵抗性甲状腺クリーゼに対してCHDFと血漿交換を併用し有効であったので報告する。症例1：33歳，女性，眼球突出，動悸，息切れが出現。甲状腺機能亢進症を疑い入院。ショック状態となり，気管内挿管，IABP・PCPS留置にて状態安定。甲状腺クリーゼと診断し薬物治療を開始するも改善なく，CHDFと血漿交換により改善した。症例2：28歳，男性，浮腫，高熱，全身倦怠で受診。入院後ショック状態となりPCPS・IABP留置，気管内挿管後，甲状腺クリーゼに対し薬物療法を開始するも改善なく，CHDFと血漿交換により改善した。【考案】T4の半減期は約7日で，蛋白結合物質であるので除去には血漿交換が有用と考えられ，薬物療法にCHDF+血漿交換の併用により改善した。【まとめ】甲状腺クリーゼに対してCHDF+血漿交換は甲状腺機能の早期改善に有用であると考えられた。

Two case reports of thyrotoxic storm treated with CHDF and slow plasma exchange

Chika Matsuda, Shohei Sawada, Takayuki Masui, Takahiro Kawakami, and Jyuichi Kawamura
Takeda Hospital School of Hemodialysis Clinics

Key words : thyrotoxic storm or crisis, continuous hemodiafiltration, slow plasma exchange
〈Abstract〉

A 33-year-old female complained of exophthalmos, palpitation, and dyspnea. A 28-year-old male complained of edema, high fever, and general malaise. Hyperthyroidism was suspected from their clinical data. Their blood pressure fell and they were in a shock state due to thyrotoxic storm. The blood pressure rose on tracheal intubation, intraaortic balloon pumping, and percutaneous cardio-pulmonary support. Thyrotoxic storm was not improved by pharmacological treatment, but was improved by the combination of continuous hemodiafiltration and slow plasma exchange. The half-life of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone were markedly shortened. The combination of continuous hemodiafiltration and slow plasma exchange is effective for the treatment of thyrotoxic storm.

緒 言

甲状腺クリーゼ（thyrotoxic storm or crisis）とは，甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し，これに何らかの強い

ストレスが加わった時に，甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果，生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。また甲状腺ホルモンは生体内においては多くが蛋白と結合した状態で存在しているために，甲状腺ホルモンの過剰状態を改善するためには血

漿交換が有用である可能性が考えられている。しかし甲状腺クリーゼの状態においては循環動態が不安定であるため、通常2時間程度で実施する血漿交換では血圧低下が認められて継続困難となることが報告されている。しかし平澤ら²⁾が推奨する緩徐血漿交換 (slow plasma exchange : SPE) は、開始後の血圧が不安定な時には6時間あるいはそれ以上の長時間をかけて緩徐に実施する方法であり、より循環動態影響を与えにくいとされている。今回、投薬治療抵抗性であった甲状腺クリーゼに対して持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration : CHDF) と緩徐血漿交換を併用した結果、効果があったと考えられる2症例を経験し、TSH、FT3、FT4の変化を経時的に検討することによりその有用性を検討したので報告する。なお、本症例報告は当院の倫理委員会 (受付番号 1212) にて審査され、承認されている。

I. 症 例

症例1：33歳，女性。

主訴：眼球突出，動悸，労作時呼吸苦。

既往歴：20XX年，右鎖骨下静脈血栓症にて入院加療。

家族歴：父：拡張型心筋症。

入院時現症：身長152cm，体重48kg，BMI 20.8 kg/m²，HR 160 bpm・不整，体温37.4℃，血圧106/89 mmHg，SpO₂ 95% (room air)。

眼球突出あり。眼瞼結膜に貧血を認める。四肢の冷感著明。

現病歴：20XX年から眼球突出を認めていたが放置していた。20XX年7月頃より動悸を自覚し，8月初旬から労作時呼吸苦が出現した。8月20日より乾性咳嗽が出現し，8月23日から食思不振を認めたため，翌日当院内科外来を受診した。心電図上でHR 200bpmの頻拍性心房細動と，心臓超音波にてEF18%と著明な心機能低下を認めたため精査加療目的で入院となった。

経過：入院時 tachycardia induced cardiomyopathy と考え，verapamil 点滴にて心拍数調整を試みたが，直後に意識消失し心原性ショックとなったため，気管内挿管後，大動脈バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping : IABP) と経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardio pulmonary support : PCPS) を留置した。第2病日から徐々に時間尿量が減少し，またCVPが上昇傾向であったためCHDFを開始した。その後も無尿状態であったため (図1)，CHDFは連日

図1 症例1 甲状腺機能経過

24時間施行した。精査目的にて冠動脈造影，肺動脈造影を施行したが異常を認めず，血液検査にてTSH 0.007>IU/mL，FT3 8.9 pg/mL，FT4 3.6 ng/dLであることが判明し (表2)，甲状腺クリーゼの診断基準の確実例と考えられた (表1)。甲状腺クリーゼに対してmethimazole 45 mg/分3内服，landiolol (β遮断薬) 6~12 mg/h，hydrocortisone 200 mg/日，dobutamine，adrenaline，milrinoneの持続投与などの薬物治療を開始するも改善を認めなかったため，第3病日より血漿交換 (plasma exchange : PE) を実施した。血漿交換 (PE) 方法と持続的血液透析濾過 (CHDF) 方法

PEはバスキュラーアクセスとして11Frダブルルーメンダブルアクシャル型カテーテルUB-1125 W (ユニチカ:DLC) を右大腿静脈に留置し，血流量 (QB) は80 mL/minとした。透析機はカネカMA-03を使用して，透析液はサブラッドBを，血漿分離器には濾過膜型血漿分離機OP-05 W (旭化成メディカル) を使用する膜分離法で実施した。補充する新鮮凍結血漿量は600~800 mL/hとし，廃棄血漿は500~600 mL/hとした。血漿交換の液量不均衡はCHDFの補液流量を変化させることにより対応し，総血漿処理量は3,600 mLとした。

CHDFはJUN-500 (JUNKEN MEDICAL) を使用

表 1 甲状腺クリーゼの診断基準（文献 1 より引用）

必須項目
甲状腺中毒症の存在（遊離 T3 および遊離 T4 の少なくともいずれか一方が高値）
症状（注 1）
1. 中枢神経症状（注 2） 2. 発熱（38 度以上） 3. 頻脈（130 回/分以上）（注 3） 4. 心不全症状（注 4）
5. 消化器症状（注 5）
確実例
必須項目および以下を満たす（注 6）.
a. 中枢神経症状 + 他の症状項目 1 つ以上, または b. 中枢神経症状以外の症状項目 3 つ以上
疑い例
a. 必須項目 + 中枢神経症状以外の症状項目 2 つ, または
b. 必須項目を確認できないが, 甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて, 確実例条件の a または b を満たす場合（注 6）.

（注 1）明らかに他の原因疾患があつて発熱（肺炎, 悪性高熱症など）, 意識障害（精神疾患や脳血管障害など）, 心不全（急性心筋梗塞など）や肝障害（ウイルス性肝炎や急性肝不全など）を呈する場合は除く. しかし, このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため, クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする. このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い. 甲状腺疾患に直接関連した誘因として, 抗甲状腺剤の服用不規則や中断, 甲状腺手術, 甲状腺アイソトープ治療, 過度の甲状腺触診や細胞診, 甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある. また, 甲状腺に直接関連しない誘因として, 感染症, 甲状腺以外の臓器手術, 外傷, 妊娠・分娩, 副腎皮質機能不全, 糖尿病ケトアシドーシス, ヨード造影剤投与, 脳血管障害, 肺血栓塞栓症, 虚血性心疾患, 抜歯, 強い情動ストレスや激しい運動などがある.

（注 2）不穏, せん妄, 精神異常, 傾眠, けいれん, 昏睡. Japan Coma Scale (JCS) 1 以上または Glasgow Coma Scale (GCS) 14 以下.

（注 3）心房細動などの不整脈では心拍数で評価する.

（注 4）肺水腫, 肺野の 50% 以上の湿性ラ音, 心原性ショックなど重度な症状. NYHA 分類 4 度または Killip 分類Ⅲ度以上.

（注 5）嘔気・嘔吐, 下痢, 黄疸（血中総ビリルビン > 3 mg/dL）

（注 6）高齢者は, 高熱, 多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり（apathetic thyroid storm）, 診断の際注意する.

（第 2 版：2012 年 4 月 11 日作成）

して, PMMA 膜ヘモフィルタによるヘモフィール CH-1.0N（東レ・メディカル）を血液回路の PE と直列に接続し, 同じく QB を 80 mL/min とし, 透析液としてサブラッド-B®を使用した. 透析液流量 QD は 500 mL/min, 濾過流量 QF は 300 mL/min の条件で実施した. 抗凝固剤はフサン®を使用した.

PE 開始後まずは 6 時間をかけて実施する SPE で行った. PE 中は著変なく, 安定して施行可能であった. PE 3 回終了時に TSH 0.111 IU/mL, FT4 6.3 ng/mL, FT3 6.09 ng/dL と改善傾向を認めた. また循環動態が安定したため第 5 病日には PCPS を離脱した. 以上より血漿交換の治療効果ありと判断し, その後 4 回の血漿交換を追加した. 4 回目から毎回 1 時間経過時より 10 mL/min ずつ血漿時間処理量を増加させ, 血圧を含め vital 変動を認めなかったため 2.5 時間から 3 時間で終了する通常血漿交換に移行した. 全 7 回治療終了時には TSH 0.14 IU/mL, FT3 2.7 pg/mL, FT4 2.1 ng/dL まで改善した（図 1）. 臨床経過より甲状腺ホルモンの半減期は FT4 が 4.80 日であり, FT3 が 4.00 日であった.

症例 2：28 歳, 男性.

主訴：発熱, 呼吸苦, 全身倦怠感.

現病歴：20XX 年 2 月から下腿浮腫が出現するも放置していた. 同年 8 月から浮腫の増悪を認め, 全身倦怠感が出現した. 8 月 30 日に 39.8℃ の発熱が出現し, 呼吸苦が増悪したため, 当院外来を受診した. 心電図上 rapid AF（HR 138 bpm）あり, 胸部 X 線にて心拡大（CTR 67%）と, 心臓超音波上著明な心機能低下（EF 28%）を認めたため緊急入院となった.

生活習慣：アルコール：ビール 4 本/日, 日本酒 1 合/日, ウイスキー 4 杯/日, タバコ 20 本/日.

入院時現症：身長 165 cm, 体重 85 kg, BMI 31.2 kg/m², HR 140 bpm・不整, 体温 39.8℃, 血圧 102/40 mmHg, SpO₂ 97%（room air）.

頸部に腫大した甲状腺を触知する. 四肢に著明な浮腫あり.

経過：第 1 病日夜間より徐々に血圧低下し, 第 2 病日早朝にショック状態となったため, 気管内挿管後に IABP および PCPS を留置した. 心臓超音波検査にて左室壁運動はほぼ認めず, CVP は 25 mmHg まで上昇し無尿となったため CHDF を併用した. CHDF の実施に関しては 1 例目に準じ, 連日 24 時間行った. 血液検査の結果, TSH 0.007 > IU/mL, FT3 6.9 pg/mL, FT4 6.2 ng/dL であり（表 2）, 臨床症状と併せ

表 2 入院時血液生化学検査成績

症例 1：			
血液一般検査		生化学検査	
WBC	11,400H/ μ L	TP	6.2L g/dL
RBC	521H $\times 10^4$ / μ L	Alb	3.5 g/dL
Hb.	11.6 g/dL	T-Bil	0.9 mg/dL
Ht.	37.1 %	AST	132H U/L
MCV	71L fL	ALT	101H U/L
MCH	22.3L pg	LDH	573H U/L
MCHC	31.3 %	T-Cho	70 mg/dL
Plt.	37.1H $\times 10^4$ / μ L	BUN	25H mg/dL
甲状腺機能検査		Cre	1.57H mg/dL
TSH 受容体抗体	47.2H %	UA	11.0H mg/dL
TSH	0.007 >L μ IU/mL	Na	140 mEq/L
FT3	8.9H ng/mL	K	5.4H mEq/L
FT4	3.64H ng/dL	Cl	108 mEq/L
		BS	151H mg/dL
		CPK	517H U/L
		S-Amy	473H U/L
症例 2：			
血液一般検査		生化学検査	
WBC	19,600H/ μ L	TP	6.3L g/dL
RBC	532 $\times 10^4$ / μ L	Alb	3.7H g/dL
Hb.	14.9 g/dL	T-Bil	0.8 mg/dL
Ht.	45.9 %	AST	71H U/L
MCV	86 fL	ALT	39 U/L
MCH	28.0 pg	LDH	324H U/L
MCHC	31.3 %	T-Cho	70 mg/dL
Plt.	21.4 $\times 10^4$ / μ L	BUN	19 mg/dL
甲状腺機能検査		Cre	3.02H mg/dL
TSH 受容体抗体	60.8H %	UA	12.4H mg/dL
TSH	0.007 >L μ IU/mL	Na	135 mEq/L
FT3	6.9H ng/mL	K	4.1 mEq/L
FT4	6.21H ng/dL	Cl	101 mEq/L
		BS	126H mg/dL
		CPK	356H U/L
		S-Amy	42 U/L

甲状腺クリーゼの確実例と診断し、すぐさま methimazole 45 mg/分 3 内服、landiolol (β 遮断薬) 12 mg/h, hydrocortisone 400 mg/日, dobutamine, adrenaline の持続投与などの薬物療法を実施した。しかし、循環動態、意識レベルの改善を認めなかったため、CHDF に第 3 病日から 6 時間以上かけて行う SPE の併用を開始した。総血漿置換量は毎回 3,600 mL とした。第 5 病日に施行した心臓超音波検査にて壁運動の回復を認め、徐々に循環動態が安定したため、第 9 病日に PCPS を離脱した。SPE は全 7 回とし、全 7 回の治療終了時には TSH 0.03 IU/mL, FT3 3.1 pg/mL, FT4 1.67 ng/mL と血液所見上にて改善を認めた (図 2)。甲状腺ホルモンの実測半減期を計算すると FT4 は 2.05 日, FT3 は 2.72 日であった。

II. 考 案

Akamizu ら¹⁾による甲状腺クリーゼの診断基準は表 1 に記載したとおりである。今回は両症例ともに必須項目である甲状腺中毒症が存在し、中枢神経症状である昏睡を認めた。症例 1 では頻脈と心不全症状、症例 2 では発熱、頻脈、心不全症状を認め、どちらも中枢神経症状以外の症状項目を 2 項目以上満たしたため確実例と診断された。クリーゼの誘因としては、抗甲状腺薬の服用不規則や中断、甲状腺手術などの甲状腺疾患に直接関連するものと、直接関連しない感染症や外傷などがある。本報告症例では、現病歴より以前から甲状腺機能亢進を疑う症状を自覚していたにもかかわらず放置していたことが明らかであり、誘因は不明であったが、基本的に甲状腺コントロールが不良であっ

たことが推察された。

基本治療法としては β 遮断薬投与による循環動態の管理、propylthiouracil、methimazoleなどの甲状腺薬の投与による甲状腺ホルモンの合成抑制、ヨード製剤により甲状腺ホルモンの分泌抑制を行う。しかし β 遮断薬は本報告例でも認められたように循環抑制をきたし心不全を悪化させることがあるため、その使用には細心の注意が必要であり、また抗甲状腺薬は甲状腺ホルモンの代謝を待たなければならないため、急性期

の甲状腺クリーゼの病態改善には効果があまり期待できないと考えられている。

甲状腺ホルモンで生理学的作用を持つT3のプロホルモンであるT4は、通常生体内で99.5%が蛋白結合した状態で存在している。そのうち約80%はthyroxine-binding globulin (TBG)と結合しており、残りはtranthryretinやalbuminと結合した形で存在し、遊離の甲状腺ホルモンはT4で0.02%、T3で0.2%であるとされる。かつては薬物加療にて改善が期待できない症例に対して活性炭吸着、交換輸血などが行われていたが、これら治療による効果が期待できず、また現在血漿交換が有用であると考えられているのは上記の理由に基づくものである。

当初血漿交換の有用性に関しては効果がないとする報告⁴⁾が散見されていたが、近年では有効であるとする多くの報告⁵⁻¹²⁾(表3)を認める。一般に正常人におけるT4の半減期は約7日とされており、本報告症例では従来の薬物療法に加えてCHDF+血漿交換療法を実施したことによる遊離のT4の実測半減期は、症例1で4.80日、症例2では2.05日となっており、両者の平均は 3.4 ± 1.9 日であった。

歌田ら³⁾は血漿交換を行うことで血中のカテコールアミンなどの除去も可能であると考え、従来の治療法が無効な時あるいは心不全、ショックおよび意識障害を合併した症例に推奨している。しかし、血中の甲状腺ホルモン値の減少と臨床所見の改善の関連性については一定のコンセンサスに至っていない状態であり、甲状腺クリーゼの治療ガイドラインは現在作成中となっている。本報告症例では両者とも薬物療法開始後に明らかな増悪傾向を認めたため、速やかに血漿交換療法を選択し、その結果、両症例で血液所見上の改善

図2 症例2 甲状腺機能経過

表3 甲状腺クリーゼに対する血漿交換療法に関する報告

報告者	年齢・性別	原因	甲状腺ホルモン値	臨床所見
Samaras K, et al. (1996)	56F	Amiodarone	一過性低下	一時的改善
松影ら (1998)	44F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
Lightenberg J, et al. (1999)	57F	Amiodarone	低下せず	改善せず
	40F	不明, TTP or HUS	低下せず	改善せず
岡島ら (2000)	46F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
平川ら (2001)	45F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
Kokuho T, et al. (2004)	54F	甲状腺機能亢進症, 脳梗塞	低下	改善
Guvenc B, et al. (2004)	55F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
Petry J, et al. (2004)	45F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
高橋ら (2004)	47F	不明	低下	改善
三宅ら (2004)	25F	不明	低下	改善
有馬ら (2004)	27F	甲状腺腫大	低下	改善
大石ら (2006)	65M	甲状腺機能亢進症	低下	改善
Koball S, et al. (2010)	68F	甲状腺機能亢進症	低下	改善
Vyas AA, et al. (2010)	40F	甲状腺機能亢進症	低下	改善

のみならず，循環動態の安定など臨床所見上の改善を認めた。

一般に甲状腺クリーゼでは早期に適切な加療を行わなければ致死率が高い疾患とされており，今回の経験から薬物療法開始後に意識障害や心不全所見などに明らかな改善傾向を認めない場合は，血漿交換療法を導入することは有用であると考えられた。

しかし従来の約2～3時間という短時間で実施する単純血漿交換では心機能への影響が大きく，心不全を誘発あるいは悪化させる可能性があり，実際の施行は困難である場合がある。今回のように6時間以上かけてゆっくりと血漿交換を施行することにより循環動態の不安定な患者にも安全に実施できる可能性が考えられた。

ま と め

薬物治療抵抗性の甲状腺クリーゼに対するCHDF＋緩徐血漿交換療法は循環動態に影響を与えることが少なく甲状腺機能の早期改善に有用であると考えられた。

文献

- 1) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M : Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 11 : 1-78, 2012
- 2) 大西俊介, 平澤博之, 織田成人 : 甲状腺クリーゼに対してSPE+CHDFを施行した1例. 急性血液浄化法—あんな症例, こんな症例—(平澤博之編), p199-204, 鳥居薬品株式会社, 東京, 2006
- 3) 歌田浩二, 又吉康俊, 近藤 香, 田村 尚, 野村 滋, 小泉有美馨, 中村久美子 : 経皮的心肺補助(PCPS)にて救命しえた甲状腺中毒心の1症例. *蘇生* 9 : 69-74, 2001
- 4) 毛利 博, 荻原昭二, 森 啓, 松野一彦, 新倉春男, 寺田秀夫 : 血漿交換療法が有効であった甲状腺クリーゼの1症例. *日輪血会誌* 30 : 130-133, 1984
- 5) Samaras K, Marel GM : Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol* 45 : 365-368, 1996
- 6) Ligtgenberg J, Tulleken J, Zijlstra J : Plasmapheresis in thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 6 : 131 : 71-72, 1999
- 7) 平川昭彦, 松尾信昭, 新谷 裕, 北澤康秀, 村上典彦, 田中孝也 : 血漿交換により血中甲状腺ホルモン値異常の改善をみた甲状腺クリーゼの1例. *日臨救急医会誌* 4 : 424-428, 2001
- 8) Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S : Thyroid storm-induced multiple organ failure relieved quickly by plasma exchange therapy. *Ther Apher Dial* 8 : 347-349, 2004
- 9) Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S : Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis : A case report. *J Clin Apher* 19 : 148-150, 2004
- 10) Petry J, Van Schil PE, Abrams P, Jorens PG : Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 77 : 1839-1841, 2004
- 11) Vyas AA, Vyas P, Fillipon NL, Vijayakrishnan R, Trivedi N : Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 16 : 673-676, 2010
- 12) Koball S, Hickstein H, Gloger M, Hinz M, Henschel J, Stange J, Mitzner S : Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single pass albumin dialysis : a case report. *Artif Organs* 34 : E55-58, 2010