甲状腺機能亢進症を合併した慢性透析患者の1例 —腎障害時における抗甲状腺薬の至適投与方法について—

酒井 謙 中西 努 宮城 盛淳 小林 みゆき
水入 苑生 小原 武博 長谷川 昭 坪井 久美子*
宮地 幸隆*

東邦大学大森病院腎臓科 同第1内科*

key words: 末期腎不全, 血液透析, 甲状腺機能亢進症, thiamazole

〈要旨〉

症例は60歳女性, 慢性糸球体腎炎による末期腎不全にて血液透析を導入, 以後8年間順調に経過していた。1995年10月, 11月, 96年1月の計3回にわたり二次性副甲状腺機能亢進症のための経皮的エタノール注入療法(PEIT)を行った。その経過中の12月より労作時呼吸困難が出現し, 理想体重の減少にもかかわらず心胸比の低下が見られず96年3月28日に当院に入院した。入院後甲状腺機能亢進症(Graves病)と判明し, thiamazole(メルカゾール®)20mgの経口投与を開始した結果, 甲状腺機能の正常化とともに, 心不全が改善し退院した。なお本症例におけるthiamazoleの薬物体内動態の検討を行ったところ, 消化管での吸収の遅延, 半減期の延長およびその透析性が明らかになり, 透析患者でのthiamazoleの投与は透析後の減量服用が望ましいと考えられた。

Successful treatment with thiamazole for a patient with Graves' disease undergoing maintenance hemodialysis

Ken Sakai, Tsutomu Nakanishi, Moriatsu Miyagi, Miyuki Kobayashi, Sonoo Mizuiri, Takehiro Ohara, Akira Hasegawa, Kumiko Tsuboi*, Yukitaka Miyachi*

Department of Nephrology and First Department of Internal Medicine*, Toho University Ohmori Hospital

A 60-year-old female received hemodialysis for 9 years in our dialysis unit. At the end of 1995, percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) into the adenomatous parathyroid gland started due to severe secondary hyperparathyroidism. In the course of the PEIT, dyspnea gradually developed despite reduction of her dry weight. She was hospitalized for refractory congestive heart failure, at which time the diagnosis of hyperthyroidism due to Graves' disease was made. Therapy, 20 mg of thiamazole every day for 1 month, resulted in improvement of heart failure after normalizing the thyroid function.

We investigated the serum concentration of thiamazole to clarify the appropriate dose for patients with ESRD. The data showed its delayed absorption, prolonged half life and dialyzability. Based on these findings, we concluded that thiamazole should be administered to patients after dialysis with reduced doses in Graves' disease.

緒 言

末期腎不全透析患者における甲状腺ホルモン値の異常は古くから知られており^{1,2)}, 多くは T_3 , 遊離 T_3 が低値, T_4 , 遊離 T_4 が軽度低下しTSHは正常ないし正

常上限を呈する。原因として視床下部下垂体系の異常^{2,3)}, 甲状腺細胞あるいは甲状腺ホルモンを抑制する因子の存在^{4,5)}や腎性貧血^{6,7)}等の腎不全環境に起因する内分泌異常とされている。そのなかで甲状腺機能亢進症の合併は稀で, 文献上11例^{9~17)}に認められるのみであり, しかもこの際みられる全身倦怠感, 体重減少,

表 1 Laboratory findings on admission

CBC	WBC	7,200/mm ³		GOT	12 IU/l	
	RBC	289 × 10 ⁴ /mm ³		GPT	6 IU/l	
	Hb	8.0 g/dl		Alp	268 IU/l	
	Ht	24.1%		LDH	272 IU/l	
	Plt	22.7 × 10 ⁴ /mm ³		TC	24 mg/dl	
Blood chemistry	Na	139 mEq/l	Thyroid function	TG	97 mg/dl	
	K	4.4 mEq/l		CRP	0.4 mg/dl	
	Cl	108 mEq/l		F-T ₄	5.42 ng/dl	
	Ca	10.4 mg/dl		F-T ₃	17.31 pg/ml	
	P	5.9 mg/dl		TSH	<0.1 μU/ml	
	TP	5.8 g/dl		TBG	11.0 μg/ml	
	Alb	2.7 g/dl		TRab	36.3%	
	BUN	63 mg/dl		TGHA	negative	
	Cr	8.61 mg/dl		MCHA	negative	
	CK	24 IU/l		Parathyroid function	intact-PTH	784 pg/ml

TBG : thyroxine binding globulin, TRab : TSH receptor antibody

TGHA : anti-Tg antibody (heamagglucination method)

MCHA : anti-microsomal antibody (heamagglucination method)

心不全、貧血等の甲状腺機能亢進症状は末期腎不全でも普遍的な症状でありその早期診断を困難にさせている。

また文献上の治療方法は手術療法、アイソトープ治療(RI)、抗甲状腺薬投与のいずれもが報告されているが、透析性や蓄積性が不明である抗甲状腺薬はその使用法に一定の見解はない。今回我々は慢性維持透析患者に発症した稀な甲状腺機能亢進症において、抗甲状腺薬の血中濃度を測定しその至適投与量を検討し得たので報告する。

I. 症 例

60歳女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1987年11月に慢性糸球体腎炎によると思われる慢性腎不全により血液透析を導入し、以後8年間順調に透析療法を行っていた。95年10月20日、11月17日の2回にわたり二次性副甲状腺機能亢進症のための経皮的エタノール注入療法(PEIT)を行った。1回目は左上、2回目は左下副甲状腺に対してエタノール注入(各々0.5ml)を行った。その後反回神経麻痺による嘔声が出現したため右下副甲状腺への3回目のPEITは延期された。

このPEITの経過中の12月26日に呼吸困難が出現し、体重コントロール不良による肺水腫と診断し、理想体重の減少により一時軽快した。翌年1月12日に

は3回目のPEITを行ったが、その後も理想体重の一層の減少(49.0kg→41.5kg)に比し心胸比の低下が全く見られず(64.5%)、労作時呼吸困難も持続し、喀痰咳嗽も出現したため鬱血性心不全の診断にて96年3月28日に当院に入院した。

入院時現症：身長150cm、体重41kg、血圧166/88mmHg、脈拍不整96/min結膜貧血あり、頸部に軟らかな圧痛のないび慢性の甲状腺腫を触れる(縦69mm、横87mm)。心収縮期雑音を心尖部に聴取、肺野呼吸音清、腹部平坦かつ軟、下肢浮腫なし。手指に振戦を認めた。

入院時検査成績：表1

その他の検査：胸部X線：CTR64.5%、心電図：心房細動、心エコー図：mildなAR、TR、MRがあるがejection fractionは70%、壁運動は良好。

入院後経過：入院時諸検査の成績(表1)ではfree T₄は5.42 ng/dl(正常値：1.0~1.8 ng/dl)、free T₃は17.31 pg/ml(正常値：2.5~4.4 pg/ml)と高値であり、TSHは0.1 μU/ml以下、TSHレセプター抗体は36.3%(正常値15%以下)と増加しておりGraves病による甲状腺機能亢進症と診断した。このため4月9日よりthiamazole 20mgを透析日、非透析日にかかわらず毎朝食後8時に内服治療開始した。その結果入院後4週間の経過で脈拍は80/minに減少し、手指振戦も消失した。また心房細動は持続したものの、理想体重を変えずに心胸比は64.5%より59.0%まで改善した。なお懸念されていたthiamazoleの副作用は全く見られなかったが、その透析性と至適投与量を検討するため、非透析日朝1回20mg投与、透析日朝1

図 Plasma thiamazole concentration

回 20 mg 投与の計 2 種類の服用時における thiamazole の血中濃度を測定した。血中濃度は高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用い三菱油化 BCL にて測定した⁸⁾。

Thiamazole 血中濃度測定結果 (図)：服用開始から 2 週間を経過し薬物体内動態が安定したと考えられる 4 月 24 日 (非透析日)、引き続いて 4 月 25 日 (透析日) の 2 日間にわたり thiamazole 血中濃度を測定した。この両日は無尿患者の維持透析における体重増減の影響が比較的少ない週の中半の火曜日と水曜日を選択した。服用は両日ともに朝 8 時、1 回 20 mg とし、透析日当日の除水量は 1.4 kg、透析時間は 9 時より 13 時までの 4 時間とした。透析血流量は 200 ml/分、透析液流量は 500 ml/分、透析膜は cuprophane 膜を使用し、透析中は透析回路の動脈側から採血した。図に示すように非透析日では服用前値が 84 ng/ml、服用後 3 時間値で 415 ng/ml、さらに服用後 6 時間で最高血中濃度の 533 ng/ml に達し以後減少し、服用後 8 時間で半減した。続いて翌日の透析日では透析中の血中濃度の上昇は鈍く、最高血中濃度は非透析日同様に服用後 6 時間ではあったがその濃度は非透析日の約 50% の 272 ng/ml であった。なお服用直前値は透析日、非透析日ともに血中濃度に差異はなかった。

さらに透析性を確認するために 4 月 25 日の透析液の廃液中の thiamazole 濃度を計測した。方法は透析液排液ラインより透析開始から終了まで持続的に一定のポンプ流量で吸引して得た 1,143 ml をよく攪拌して検体を採取して、HPLC により測定した。この結果排液中の thiamazole 濃度は 21 ng/ml であり、排液中に thiamazole が均一に分布していたと仮定すると、2.55 mg の thiamazole (投与量の約 13%) が透析されたと考えられた。以上により thiamazole の透析性が確認された。

II. 考 察

血液透析患者における甲状腺機能亢進症に対する治療は、手術療法、RI あるいは抗甲状腺薬投与のいずれもが試みられており一定の治療法は確立されていない (表 2)⁹⁻¹⁷⁾。このなかで手術や RI を用いた症例では結果的に甲状腺ホルモンの投与を必要とする永続的甲状腺機能低下症に陥る危険性が存在し¹⁰⁾、また一方抗甲状腺薬については投与開始早期の無顆粒球症が問題になる^{11,16,17)}。特に免疫能が低下している慢性透析患者では骨髄抑制による感染症は生命予後に重大な影響を及ぼす。現在までに propylthiouracil 1,200 mg の投与により好中球減少症をきたし感染症 (肺炎) に至った例¹¹⁾や、thiamazole 45 mg の投与後に 1 か月で汎血球減少をきたしたため同薬剤を中止した後、propylthiouracil 450 mg の投与で再び汎血球減少をきたした慢性腎不全例の報告¹⁶⁾がある。しかしこれらはいずれも健常人への一般的な投与量の 1.5 倍から 4 倍と大量に使用されている。

健常人における thiamazole の体内動態については図に示すように、thiamazole の標準的投与量である 30 mg の服用後直ちに消化管より効率良く吸収されて、1~2 時間後に 500~750 ng/ml の最高血中濃度に達し、その後緩やかに血中濃度は減少し服用後 6 時間で半減期を迎え、24 時間で消失することが知られている¹⁸⁾。また血漿蛋白結合率は 5% と報告されており、主要代謝産物はグルクロン酸抱合体で腎臓が主要排泄路である¹⁹⁾。したがって肝障害、あるいは腎障害のある患者では血中半減期は延長 (肝硬変症例で 21.2 時間、末期腎不全症例で 8.5 時間) することが知られている^{18,20)}。ただし前述のごとく慢性腎不全患者における甲状腺機能亢進症の合併は稀であるため、その透析性や、投与時間、投与量に関する検討は極めて少ない。

今回我々は健常人標準投与量の 66% すなわち thiamazole 20 mg 一日一回投与を初期治療量として選択した。投与回数に関しては、一般に抗甲状腺薬の作用発現は甲状腺内の薬物濃度に依存し、thiamazole 服用後はその血中濃度の 5 倍以上が 24 時間ほぼ一定に甲状腺内に滞留するとの報告があるため²¹⁾、血中濃度が適切であれば一日一回の服用で十分効果的であると判断した。次に投与量に関しては、この thiamazole 20 mg で、健常人の thiamazole 30 mg 投与時に匹敵する最高血中濃度 (533 ng/ml) が投与後 6 時間で得られ少なくとも 20 mg の減量投与で十分有効であると思われた。

表 2 Hyperthyroidism in patients with chronic renal failure

Case	Sex	Age years	HD duration years	Therapy mode	Side effect	Year Ref.
1	F	38	3.5	¹³¹ I	No data	1980 (9)
2	F	25	0.4	Carbimazole 30 mg ¹³¹ I	Hypothyroidism	1985 (10)
3	F	64	0.5	Propylthiouracil 1200 mg	Leukopenia	1985 (11)
4	F	32	5.67	Thiamazole	No data	1988 (12)
5	F	72	0.17	Thyroidectomy	Hypothyroidism	1988 (12)
6*	F	66	0	Propylthiouracil	No data	1988 (12)
7	F	64	1.0	¹³¹ I	None	1992 (13)
8	F	38	3.0	¹³¹ I	None	1993 (14)
9	M	68	1.9	Carbimazole 15 mg	None	1995 (15)
10	M	20	not yet	Thiamazole 45 mg ¹³¹ I	Pancytopenia	1997 (16)
11	F	62	0.8	Thiamazole 15 mg	Leukopenia	1997 (17)
our case	F	60	8.1	Thiamazole 20 mg	None	1998

All cases indicated Graves' disease other than one case of multinodular toxic goiter (Case 6*)

本症例では健常者に比して透析日でも非透析日でも最高血中濃度に達するまでの時間が6時間と3倍に遅延しており、恐らく腎不全患者では消化管における thiamazole の吸収障害があるものと推定される。したがって腎不全における thiamazole の半減期の延長(約8時間)はこの吸収障害も一因であると考えられた。また今回 thiamazole の透析性が明らかになったが計算上は投与量の13%のみが透析されたのみで、その透析性には濾過以外の要因恐らく透析膜への吸着が推測された。実際図で透析後の午後2時に thiamazole 血中濃度がさらに上昇しているのは前述の消化管での吸収遅延ならびに吸着された thiamazole が透析終了時に血液とともに回収された可能性によると思われる。

以上より腎不全患者における thiamazole の消化管からの吸収障害と半減期の延長および透析性が示唆され、一日一回20 mgの減量投与が安全かつ有効で、特に透析日には透析後投与が少なくとも病初期には推奨されるべきと考えられた。本症例ではこの投与方法により甲状腺機能は順調に回復しており、現在は一日5 mgの維持量で euthyroid である。

この我々の知見の一方で最近 Miyasaka ら¹⁷⁾は thiamazole 15 mg の投与でも顆粒球減少をきたした透析患者の1例を報告している。この症例は propylthiouracil 150 mg に変更しても再び顆粒球減少をきたし、結局この経過中の甲状腺機能を抑え切れず、最終的に thiamazole 30 mg を顆粒球増殖因子 (G-CSF) とともに併用して euthyroid になった。現実には thiamazole の骨髄抑制の正確な機序は不明であり、減

量投与でさえも骨髄抑制をきたす症例ではこの時点で甲状腺機能を抑制できないと判断し速やかに他の方法(RIあるいは手術療法)を選択するべきであろう。実際 Miyasaka ら¹⁷⁾の症例では狭心症を、我々の症例では心不全を合併しておりこれら心機能の安定は血液透析患者にとって急務であり、速やかな甲状腺機能の正常化は極めて重要である。

今回本症例は二次性副甲状腺機能亢進症の治療中に合併した甲状腺機能亢進症であるがエタノール注入療法そのものが発症の誘因になった可能性は考えにくい。現在までの報告例(表2)では12例の甲状腺機能亢進症のうち11例がGraves病であるが、このなかで透析歴1年未満の症例は5例であり、未透析1例を除外すると、50%が透析導入より1年以内に発症している。よって透析療法そのものもGraves病を惹起する誘因である可能性がある。前述のMiyasaka ら¹⁷⁾の症例では以前にGraves病の既往があり透析後10か月後に22年ぶりに再発しており注目に値する。また Alarcon ら¹³⁾は透析後11か月で下肢疼痛の持続から不安不眠等の精神症状が強くなりその1か月後にGraves病を発症した症例を報告している。実際ストレスいわゆる negative life event もGraves病の発症の誘因になると報告²²⁾されており、本症例は長期の透析療法に加えて、エタノール注入療法後の嘔吐もあり、そのストレス環境において発症したGraves病であったと思われる。

稿を終えるにあたり血中濃度測定に際してご協力を賜りました(株)中外製薬東京第一支店 吉岡直彦氏に深謝い

たします。なお本論文の要旨は第26回日本腎臓学会東部学術大会にて発表した。

文献

- 1) Joasoo A, Murray IPC, Parkin J : Abnormalities of in vitro thyroid function tests in renal disease. *Q J Med* 43 : 245-261, 1974
- 2) Ramirez G, O'Neil W Jr, Jubiz W, Bloomer HA : Thyroid dysfunction in uremia : Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med* 84 : 672-676, 1976
- 3) 堀本昌映, 西川光重 : 非甲状腺疾患における下垂体ならびに甲状腺の反応性の検討. *日内分泌会誌* 64 : 119-127, 1988
- 4) Nishikawa M, Yoshikawa N, Yoshimura M, Toyoda N, Tokoro T, Ogawa Y, Yonemoto T, Tabata S, Sakaguchi N, Shouzu A, Inada M : Thyroid cell proliferation-inhibiting activity in serum of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Endocrine J* 43 : 441-445, 1996
- 5) Sakurai S, Hara Y, Miura S, Urabe M, Inoue K, Tanikawa T, Yanagisawa M, Iitaka M, Ishii J : Thyroid functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol Japon* 35 : 865-876, 1988
- 6) Tomoda F, Takata M, Izumino K, Ohhashi S, Ueno H, Iida H : Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia. *Nephron* 66 : 307-311, 1994
- 7) Kokot F, Wiecek A, Schmidt GH, Marcinkowski W, Gilge U, Heidland A, Rudka R, Trembecki J : Function of endocrine organs in hemodialyzed patients of long-term erythropoietin therapy. *Artif Organs* 19 : 428-435, 1995
- 8) 奥野晃正, 矢野公一, 印輪史衛, 鈴木 豊, 田口哲夫, 村田光範, 百溪尚子 : 血漿 methimazole 測定法の改良とその臨床応用. *日内分泌会誌* 60 : 985-994, 1984
- 9) Soffer O, Chary KR, Hall WD : Clinical hyperthyroidism in a patient receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 140 : 708-709, 1980
- 10) McKillop JH, Leung ACT, Wilson R : Successful management of Graves' disease in a patient undergoing regular dialysis therapy. *Arch Intern Med* 145 : 337-339, 1985
- 11) Foley RJ, Hammer RW : Hyperthyroidism in end stage renal disease. *Am J Nephrol* 5 : 292-295, 1985
- 12) Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, Massry SG : The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine* 67 : 187-197, 1998
- 13) Alarcon RD, Groover AM, Jenkins-Ross CS : Organic anxiety disorder secondary to hyperthyroidism in a hemodialysis patient. *Psychosomatics* 33 : 457-460, 1992
- 14) Nibhanupudi JR, Hamilton W, Sridhar R, Talley GB, Chughtai GM, Ashayeri E, Goldson AL : Iodine-131 treatment of hyperthyroidism in a patient on dialysis for chronic renal failure. *Am J Nephrol* 13 : 214-217, 1993
- 15) Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A, Tzanatos H, Agroyannis B, Kopelias I, Bovoletti O, Bosiolis B : Hyperthyroidism in haemodialysis patients : report on a case and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 1765-1767, 1995
- 16) Macia M, Mendez M, Fernandez J, Riverol A, Rios P : Severe pancytopenia associated with anti thyroid drugs in a patient with Graves' disease and chronic renal failure [letter] . *Clin Nephrol* 47 : 129, 1997
- 17) Miyasaka Y, Yoshimura M, Tabata S, Shozu A, Nishikawa M, Iwasaka T, Inada M : Successful treatment of a patient with Graves' disease on hemodialysis complicated by anti thyroid drug-induced granulocytopenia and angina pectoris. *Thyroid* 7 : 621-624, 1997
- 18) Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway EC : Methimazole pharmacology in man ; studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 58 : 473-479, 1984
- 19) チアマゾール. 日本医薬品集, p 856-857, 薬業時報社, 東京, 1997
- 20) 木嶋祥磨 : 内分泌異常に対する薬剤—甲状腺治療薬. *臨牀透析* 11 : 780-781, 1995
- 21) Okuno A, Yano K, Inyaku F, Suzuki Y, Sanae N, Kumai M, Naitoh Y : Pharmacokinetics of methimazole in children and adolescents with Graves' disease. Studies on plasma and intrathyroidal concentrations. *Acta Endocrinologica* 115 : 112-118, 1987
- 22) Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, Jansson R, Karlsson A : Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 338 : 1475-1479, 1991