

抗甲状腺剤の副作用, とくに無顆粒細胞症について

昭和39年1月8日受付

信州大学医学部丸田外科教室

志田 寛 本間 勇 卿 大塚 満 洲 雄

On Toxic Reactions, Especially Agranulocytosis
Following Antithyroid Drug MedicationHiroshi Shida, Toshikimi Honma and
Masuo Ōtsuka

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

Thioureylene 系の抗甲状腺剤である 6-Methylthiouracil (Methiocil) 及び 1-Methyl-2-mercaptoimidazole (Mercazole) が甲状腺機能亢進症の治療に導入されて以来本症の治療は著しく容易となつたが、一方本薬剤による種々の副作用も報告され、なかでも無顆粒細胞症は重篤な副作用として抗甲状腺剤の使用に際し、とくに注意が喚起されている。我々も2例の無顆粒細胞症を経験したので、その詳細と共に他の副作用についても報告する。

調査成績

丸田外科教室において1953年1月より1962年8月までの間に手術前処置として抗甲状腺剤を使用した甲状腺機能亢進症400例を調査の対象とした。このうち Methiocil 投与例は91例、Mercazole 投与例は309例である。投与法は Methiocil は0.2g を初回量とし3日毎に0.1g ずつ増量して0.5g を維持量とし、Mercazole は30mg を初回量とし3日毎に5mg ずつ増量して45~50mg を維持量とした。

I 無顆粒細胞症

Moore¹⁰⁾, Morton¹¹⁾等の定義に従い、顆粒細胞の著明な減少、或いは完全消失を伴う白血球減少と同時に発熱、アンギーナ等の臨床症状を示すものを無顆粒細胞症とみなすと、Mercazole 群309例中2例、0.64%に本症を認めた。その症例の概要を次に述べる。

症例1 熊谷 某, 28才, 女, バセドウ氏病

1959年春頃より手指振顫, 心悸亢進, 口渴等の症状があり, 1960年3月15日バセドウ氏病として当科に入院した。

入院時所見: 栄養中等度, 皮膚湿潤, 脈搏110/分, 整, 心境界正常, 心尖部に軽い収縮期性雑音を聴取す

る。肺・腹部正常, 知覚障害及び運動障害はない。甲状腺腫は両側ほぼ鶏卵大に腫脹し, 表面平滑, 弾力性硬, 聴診により雑音を聴取する。眼症状としては軽度の眼球突出あり, Graefe 氏徴候陰性, Moebius 氏徴候は陽性である。

入院時検査成績: 血液所見では赤血球数 295×10^4 , 色素量67%, 白血球数5100 (好中球44%, リンパ球49%, 単球3%, 好酸球4%), 便・尿ともに正常, 血沈値23mm (1時間値), 肝機能検査では高田氏反応5本, Gros 氏反応陰性, コバルト反応 $R_{2(3)}$, BSP test 5%以下 (45分値), ウロビリノーゲン正常, 甲状腺機能検査では PBI 値 $11.1r/dl$, 心電図所見は正常。

経過: 4月2日より Mercazole 1日量30mg を投与し始め次第に増量して50mg を26日間服用して全量1175mg に達した。脈搏は85前後に安定し, 体重も5kg の増加を認め, 甲状腺中毒症状も軽快したので, 手術の適応と判定し, 4月27日術前検査として血液検査を施行したところ赤血球数 295×10^4 , 色素量80%, 白血球数1,800 で著明な白血球減少を認めたが, 発熱, アンギーナ等の臨床症状がないので, Mercazole の服用を中止して経過を観察することとした。ところが翌4月28日にいたり, 体温は $39.5^\circ C$ に上昇, 咽頭は著明に発赤腫脹し, 両側頸下部に有痛性リンパ節腫脹を認めた。白血球数500 (好中球0%, リンパ球97%, 単球2%, 好酸球1%) で顆粒細胞の完全消失を来した。肝機能障害は特に認められない。直ちに輸血400cc 施行, 抗生物質としてストレプトマイシン1g 筋注, アイロタイシン1g 服用, またプレドニン25mg を経口投与した。4月29日も発熱あり, リンパ節腫脹及び咽頭の発赤腫脹は著明で, 両側扁桃腺に膿栓を認めた。白血球数1,300 (好中球0%, リンパ球100%), 輸血200cc, 前日と同様に抗生物質を投与した。4月30日リンパ節及び咽頭の所見は軽快して来たが, $40^\circ C$ の発熱あり, 白血球数1,000 (リンパ球100%), 尿蛋

白腸性、輸血 200cc を行なつた。5月1日臨床症状は著明に改善され、白血球数 1,300 (幼若好中球 18%, 分葉好中球 2%, リンパ球 80%) で、はじめて顆粒細胞の出現を認めた。以後臨床症状並びに血液所見ともに改善され、5月10日白血球数 4,700 (好中球 49%, 一桿核球 9%, 分葉核球 40%, リンパ球 48%, 単球 3%) と正常値に回復した。

症例 2 福島 某, 39才, ♀, バセドウ氏病

1960年夏頃より全身違和感, 異常発汗, 心悸亢進, 手指振顫等の症状があり, 1962年にバセドウ氏病として当科に入院した。

入院時所見: 栄養中等度, 脈搏 112/分, 整, 心・肺・腹部に異常を認めず, 知覚及び運動障害は認めない。甲状腺腫は両側ほほ鶏卵大, 平滑, 弾力性硬, 聴診により雑音を聴取する。眼症状としては瞬目頻数, 眼球突出は左右とも 17mm で眼姿異常がある。

入院時検査成績: 血液所見では赤血球数 459×10^4 , 色素量 80%, 白血球数 7,300 (好中球 52%, リンパ球 46%, 単球 0%, 好酸球 2%), 尿・便ともに異常はない。肝機能検査では高田氏反応 0 本, 沢田・宗氏反応 0.7cc, ルゴール反応陰性, コバルト反応 $R_{4(6)}$, BSP test 5% (45分値), ウロビリノーゲン正常, 血沈値 7mm (1時間値)。甲状腺機能検査では PBI 値 8.8r/kg, ^{131}I 甲状腺摂取率 69.5% (24時間値), BMR +76.5%, 血清総コレステロール値 127mg/dl。

経過: Mercazole 30mg より投与し始め, 次第に増量して 45mg の服用を続け, 脈搏は一時安定したが再び動揺し, 体重増加もみられなかつた。Mercazole 服用後 22日 (全量 845mg), すなわち 5月19日夕刻より 37.5°C に発熱した。5月20日には体温 39.0°C に上昇し, 咽頭痛を訴えた。咽頭は全体に発赤し, 右側の扁桃腺腫脹を認めた。そこで抗生物質 (アイロゾン 800mg) を経口投与して観察することとした。5月21日アンギーナ及び咽頭痛は著明となり, 同時に右側頸下部の疼痛, 腫脹も訴えるようになった。体温は 38.5°C を示し, 引きつづき抗生物質としてクロロマイセチン 1g 及びアイロゾン 800mg の服用を続けた。5月22日体温は 38.5°C, 依然として咽頭痛を訴え, 血液検査にて白血球数 1,600 (好中球 22%, 一桿核球 18%, 分葉核球 4%, リンパ球 78%) と減少し, 無顆粒細胞症を疑つて, 直ちに Mercazole の服用を中止し, 代りにルゴール氏液 15滴を投与し, さらに抗生物質とともにプレドニン 25mg を服用させたところ, 翌 5月23日には体温は 36.8°C に下降し, 一般状態も著明に改善した。5月24日白血球数 2,400 となり, 咽頭痛並びに扁桃腺の腫脹は消失し, 咽頭所見も僅かに発

赤を認めるのみで, 以後経過順調で, 5月28日白血球数 3,700 (好中球 50% - 一桿核球 4%, 分葉核球 46%, リンパ球 40%, 単球 10%) と回復した。

II 白血球減少

一般に甲状腺機能亢進症においては所謂 Kocher の血液像として白血球減少, リンパ球の比較的増多が認められるので¹⁹⁾, 我々の症例についてまず抗甲状腺剤投与前の血液像を調査した。全症例 400 例中抗甲状腺剤投与前に血液検査を施行せるもの 378 例, そのうち投与前より 5,000 以下の白血球数を示すものが 143 例 (37.8%) にみられ, 3,000 以下の値を示すものが 6 例に認められる。好中球についてみると好中球減少とみなされる 40% 以下のものが 378 例中 65 例 (17.2%) に認められ, さらに好中球が 40% 以下で白血球数も 5,000 以下のものは 33 例 (8.7%) に認められる。したがって抗甲状腺剤投与による白血球減少の判定には慎重な注意が必要である。そこで Moore²⁰⁾にしたがい感染の症状を伴わずに白血球数が 3,000 以下に減少した場合を白血球減少とみなし, 我々の症例 378 例中から抗甲状腺剤投与前に 3,000 以下を示した 6 例を除くと, 抗甲状腺剤投与による白血球減少は Methiocil 群 78 例中 1 例 (1.28%), Mercazole 群 294 例中 3 例 (1.0%) に認められた。白血球減少の出現時期については Methiocil 群の 1 例は服用後 7 日, Mercazole 群の 3 例はそれぞれ服用後 12 日, 21 日, 25 日である。すなわち服用後 1 週から 4 週以内に白血球減少を来した。

治療及び経過: Methiocil 群では Methiocil の服用を 3 日間中止したところ白血球は正常値に復し, その後再び Methiocil 0.3g/日を服用したが, 副作用をみながつた。Mercazole 群の第 1 例は服用後 11 日目発熱と咽頭の発赤を伴い, 服用後 13 日目の血液検査では白血球数 3,000 (好中球 44%, リンパ球 46%, 単球 6%, 好酸球 4%) であつたので, Mercazole の服用中止と抗生物質の投与により, 服用後 17 日には白血球数 5,800 と回復した。第 2 例は服用後 21 日目に白血球数 2,700 となつたが Mercazole 30mg/日に減量して服用をつづけたところ服用後 28 日には白血球数は 5,100 と正常化した。第 3 例は服用後 25 日目に白血球数 2,900 となつたが引きつづき Mercazole 45mg の服用をつづけ服用後 30 日に手術を施行したが順調に経過している。

III 発疹

Methiocil 群 91 例中 3 例 (3.3%), Mercazole 群 309 例中 42 例 (13.6%) に発疹が認められた。発疹の発生時期は Methiocil 群, Mercazole 群ともに服用

後4週以内に発生するものが大部分で、とくに服用後2週以上4週以内に発生するものが多い。発疹の種類は Methiocil 群の3例は全例蕁麻疹、Mercazole 群の42例では掻痒のみ6例、蕁麻疹あるいは掻痒を伴う蕁麻疹様発疹26例、掻痒を伴わざる発疹10例である。

治療及び経過：Methiocil 群では3例とも抗ヒスタミン剤を投与しながら Methiocil の服用をつづけ、Mercazole 群では抗ヒスタミン剤のみ36例、Mercazole の服用を一時的に中止して抗ヒスタミン剤投与3例、Methiocil に変更したもの3例であつて、大部分の症例は抗ヒスタミン剤のみの投与で発疹は消失した。発疹の持続期間は Methiocil 群では1週以上2週以内のもの1例、3週以上のもの2例であり、Mercazole 群では1週以内のもの30例、1週以上2週以内のもの11例、2週以上3週以内のもの1例であつて、大部分は適切な治療によつて1週以内に消失している。

IV 発熱 (drug fever)

他に原因なく3日以上発熱を認める場合を drug fever とすると、Mercazole 群309例中4例(1.3%)に認められた。Mercazole 服用より発熱までの期間は9日以上18日以内で服用3週以内に認められる。発熱は38°Cないし39°Cであつて、4例中2例は発疹を併発した。発熱時には白血球数の変動もなく、肝機能検査でも著変は認められない。

治療及び経過：1例は Mercazole の服用中止のみで下熱し、発疹を併発した2例は抗ヒスタミン剤の使用と同時に Mercazole の服用を中止することにより下熱した。他の1例は Mercazole の服用をそのまま続けたところ35日目より自然に下熱した。Mercazole の服用を中止した3例については1例はルゴール氏液、2例は Methiocil の服用にかえたが以後発熱をみていない。

考 按

Methiocil, Mercazole 等の抗甲状腺剤の副作用としては無顆粒細胞症、白血球減少、発熱、発疹、消化器障害、関節痛、筋肉痛、浮腫、リンパ節腫脹、黄疸、神経障害、心囊炎、動脈炎等が挙げられているが①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪、このうち無顆粒細胞症、白血球減少、発熱、発疹、消化器障害が主なものであり、このうち最も重篤な副作用は無顆粒細胞症である。Vanderlaan^①の綜説によると、Methylthiouracil の副作用の発生率は1,116例中154例(13.8%)で、このうち発熱78例、発疹49例、白血球減少24例、消化器障害20例、無顆粒細胞症6例であり、Mercaptoim-

idazole の副作用の発生率は831例中59例(7.1%)で、このうち発疹38例、白血球減少7例、消化器障害5例、発熱4例、無顆粒細胞症1例となつている。我々の成績では Methylthiouracil (Methiocil) の副作用の発生率は91例中4例(4.4%)で、このうち発疹3例、白血球減少1例で、無顆粒細胞症、発熱、消化器障害等はなく、Mercaptoimidazole (Mercazole) では309例中51例でこのうち発疹42例、発熱4例、無顆粒細胞症2例、白血球減少3例であつて消化器障害はみられなかつた。

Mercazole による無顆粒細胞症については Bartels^⑥の報告以来かなりの症例が報告されている(Rich^④, Rosenbaum^⑦, Levine^⑧, Croke^⑨, Sprecht^⑩, 大原^③, 近藤^④)。その発生頻度については Mc Gavack^⑫は1%, Bartels^⑥は0.47%, Chevalley^⑪は1.6%, Vanderlaan^①は0.1%と報告している。しかし無顆粒細胞症の発生頻度は他の副作用に比較すると最も低いものである。我々の症例における無顆粒細胞症は309例中2例で、0.64%の頻度にみられ、いずれも1-Methyl-2-mercaptoimidazole によるものであつた。このように無顆粒細胞症の発生頻度が報告者によつてかなりの差を示すのは、無顆粒細胞症の定義の不統一によることも考えられる。すなわち Mc Gavack^⑫, Chevalley^⑪等は発熱、アンギーナ等の臨床症状とともに顆粒細胞の減少を示す場合を granulocytopenic reaction とし、Bartels^⑥, Vanderlaan^①等は厳密に顆粒細胞の完全消失例のみを Agranulocytosis としている。この観点よりすれば我々の症例では無顆粒細胞症は第1例のみであつて、他の1例および白血球減少に属する第1例は granulocytopenic reaction と言うべきであろう。無顆粒細胞症による死亡例に関しては Rich^④の1例、Sprecht^⑩の1例が報告されているが、我々の症例では2例とも回復している。無顆粒細胞症の原因に関してはアレルギー反応説も唱えられているが、Mc Gavack^⑫は抗甲状腺剤の骨髄への中毒作用と考えるのが妥当であるとし、このほか抗甲状腺剤の性質、投与量、投与期間、個体の感受性等も一役を演じているものと考えている。Rich^④は薬剤の投与量よりはむしろ個体の感受性が無顆粒細胞症発生の重要な因子となると主張し、Mc Gavack^⑫は投与量、投与期間が増加すればそれだけ無顆粒細胞症発生の危険性が增大するとし、発生原因を薬剤の中毒作用と見做している。Moore^⑬は以前に投与された抗甲状腺剤による感作が、同系統の抗甲状腺剤の再投与によつて無顆粒細胞症を誘発すると考えており、又肝障害もある役割を

演じているであろうと推定している。無顆粒細胞症の発生時期に関しては Rich^⑥は服用後6週～12週の間、Sprecht^⑩は服用後約7週、Rosenbaum^⑦は服用後3週と報告しており、一般的にみて服用直後にはすくなく、3週以後に発生しやすいと考えられる。我々の症例では2例とも服用後それぞれ22日、26日で無顆粒細胞症の発生を見ている。我々の症例にみられる如く、服用後比較的早期に無顆粒細胞症の発生をみたことは抗甲状腺剤の骨髄への直接作用のみならず、近藤^④、Rich^⑥等の主張する如く、個体の感受性及びアレルギー因子も軽視することはできない。

無顆粒細胞症の予防に関しては Mc Gavack^⑧は抗甲状腺剤を使用する場合には原則として最小有効量を投与し、咽頭痛、原因不明の発熱、全身掻痒、発疹等の症状が現われれば直ちに血液検査を行ない、高度の白血球減少(好中球が正常であれば2,500以下、好中球の減少があれば3,000以下)があれば抗甲状腺剤の投与を中止してペニシリン及び大量の輸液を行う等の注意をあげている。

無顆粒細胞症の発生を予知するには、定期的白血球算定を頻回に行うことが必要であるとされているが^{⑥⑦⑧⑨}、Young^⑩は末梢血の変化は骨髄に於ける変化が相当に進行した後になって初めて現われるものであるから、末梢血の頻回な検査は無顆粒細胞症を予防するのに有効な方法ではないと主張している。又両者の中間的意見として Rich^⑥、Holliday^⑩は定期的な白血球算定は無顆粒細胞症の発生を的確に予知する方法ではないとはいえ、毎週1回白血球算定を行うことは望ましいと述べている。定期的白血球算定の頻度に関しては種々論議されているが、一般には Holliday^⑩の主張する如く、1週に1回白血球数を算定し、もし白血球数が5,000以下の場合、又は20%以上の減少を示す場合には百分率の算定を行うのが妥当であろう。我々の症例についてみると第1例は1週に1回の定期的白血球算定によって予知し得たものである。

無顆粒細胞症の治療法に関しては現在一般に認められている方法として、1) 抗甲状腺剤投与の中止 2) 二次感染防止の為に抗生物質の投与 3) 輸血等があげられており、特殊なものとして Morton^⑪の主張する Vitamin B₁₂ の投与、Levine^⑫等の報告している Cortisone 療法、その他薬酸、Pentnucleotid、肝エキス等があげられているが、我々の症例では第1例は抗甲状腺剤(Mercazole)の投与を中止し、抗生物質としてはストレプトマイシン、アイロタイシン等を投与した。さらにプレドニン、輸血を行なつて全治しており、第2例も Mercazole 投与を中止し、アイロ

ン、クロロマイセチン、プレドニン等の投与を行い輸血を行うことなく全治している。

白血球減少は無顆粒細胞症に次ぐ重要な副作用であるが、その定義に関しては種々であつて統一をみていない。例えば Morgan^⑬は白血球数が1,500以下に減少するのを白血球減少とみなし、Mc Gavack^⑧は白血球百分率の正常な場合には2,500以下、顆粒細胞の減少を示す場合には3,000以下を白血球減少とし、Moore^⑭は3,000以下の白血球減少を有意義とみなし、この際多少とも顆粒細胞の減少を伴うと報告している。我々は Moore^⑭の定義に従い、抗甲状腺剤服用前に正常値を示した白血球数が服用後3,000以下の白血球減少を示す場合を白血球減少とみなしたところ Methiocil 群で1.25%、Mercazole 群で1.0%にみられた。こゝで注意すべきは甲状腺機能亢進症における血液像である。我々の成績では入院時抗甲状腺剤服用前に血液検査を施行せるもの378例中5,000以下の白血球減少を示すものが143例(37.8%)にみられ、又3,000以下の値を示すものが6例に認められる。好中球についてみても40%以下の好中球減少は378例中65例(17.2%)に認められ、又好中球が40%以下で白血球数も5,000以下のものは33例(8.7%)に認められた。すなわち甲状腺機能亢進症においては、白血球減少ならびに好中球減少が少なからず認められるから抗甲状腺剤投与後の白血球数のみを論ずることなく、必ず抗甲状腺剤服用前の値と比較検討して白血球減少の有無を判定する必要がある。又この様に最初から白血球減少、好中球減少を示す症例に抗甲状腺剤を投与する場合には無顆粒細胞症、あるいは白血球減少を予知するために白血球算定を頻回に行うことが必要とおもわれるが、我々の経験ではかゝる症例からは1例も無顆粒細胞症、あるいは白血球減少の発生をみていない。白血球減少の意義に関しては白血球減少を無顆粒細胞症の前兆と考え、白血球減少に際しては抗甲状腺剤の投与を中止、さらには二次感染防止の意味で抗生物質の投与をすすめているが^⑩、我々の症例では Methiocil によつて発生した1例に投薬を一時中止し、白血球数の正常化をまつて再び Methiocil の服用をつづけて手術を施行した。Mercazole によつて発生した第1例は投薬を一時中止し、さらに咽頭痛、発熱を認めたので抗生物質の投与で経過を観察したが、無顆粒細胞症への移行はみられなかつた。他の2例はそのまゝ投薬を続けて手術を施行している。このことより白血球減少すなわち無顆粒細胞症の前兆と断定することは出来ないが、我々の症例にもみられる如く、無顆粒細胞症の1例は白血球減少を前兆として出

現しているから、すくなくとも臨床的には白血球減少を一応無顆粒細胞症の前兆とみなして処置する方が無難であると考えられる。

発疹は最もしばしば見られる Thioureylene 系抗甲状腺剤の副作用の一つである。その発生頻度を文献的にみると Thiourea 誘導体の Methiocil では服用1,116例中49例(4.3%)、全副作用154例中49例(32%)で第2位を占めている。Imidazole 誘導体の Mercazole では服用例831例中38例(4.6%)、全副作用59例中38例(64.4%)で第1位を占めている。我々の症例についてみると Methiocil では服用例91例中3例(3.3%)、全副作用4例中3例であり、Mercazole では服用例309例中42例(13.4%)、全副作用51例中42例(82.3%)で、いずれも第1位を占めている。Methiocil と Mercazole とを比較すると、発疹は Mercazole 群に多く認められている。発疹は薬物アレルギーによるものであり、その発生時期も比較的早期と考えられており、我々の症例においても大部分は2週から4週の間には発生している。発疹の種類については Morgan^⑩は Urticarial type, Erythematous type, および Maculopapular type に分け、Vanderlaan^①は掻痒を伴わざる発疹と蕁麻疹とに分け、Methiocil では発疹の発生をみた49例中全例が掻痒を伴わざる発疹で、Mercazole においては掻痒を伴わざる発疹35例、蕁麻疹3例と報告している。我々の症例では Methiocil の3例は全例蕁麻疹で、Mercazole においては半数以上が蕁麻疹、あるいは蕁麻疹様発疹であった。治療法は大部分は抗甲状腺剤の服用を続けながら抗ヒスタミン剤の投与で治癒する。しかしながら以上の治療で容易に軽快しない場合には薬物の中止又は変更が必要である。

発熱は Vanderlaan^①によれば Methiocil 服用例に最も多く認められる副作用であつて、全服用例1,116例中78例(7%)、全副作用154例中78例(50.6%)であるが、Mercazole 服用例では少なく、全服用例831例中4例(0.5%)、全副作用59例中4例(6.8%)で第3位にすぎない。我々の症例では Mercazole 服用例中4例に認められ、Methiocil 服用例中には認められなかつた。発熱の発生に関しては Moore^⑫はある原因による感作が重要な因子であろうと推定しており、発生時期も早期であると報告している。我々の4例も9日より18日の間に発生しており、副作用中最も早期に発生している。又4例中2例は発疹を併発しており、発生の時期もほぼ一致することより発熱と発疹とは同じ機転によつて発生するものと推定される。無顆粒細胞症あるいは白血球減少と発熱との関係につ

ては、白血球数は我々の全症例において特別な変化を示さず両者間には特別な関係は推定出来なかつた。治療法としては薬物の中止又は変更が必要である。

総括

我々は Methiocil 服用例91例、Mercazole 服用例309例の副作用を検討して次の結果を得た。

- 1) 副作用は Methiocil 群に4.4%、Mercazole 群に16.5%認められた。
- 2) 無顆粒細胞症は Mercazole 群に0.64%認められたが死亡例はない。無顆粒細胞症を予知する為にはすくなくとも1週1回の白血球算定が価値あるものと考ええる。
- 3) 白血球減少は Methiocil 群に1.28%、Mercazole 群に1.0%認められた。
- 4) 発疹は Methiocil 群に3.3%、Mercazole 群に13.4%認められ、発疹の種類としては蕁麻疹が最も多い。
- 5) 発熱は Mercazole 群に1.3%認められ、このうち2例に発疹を併発した。

参考文献

- ①W. P. Vanderlaan : Pharmacol. Rev., 7 : 301, 1955.
- ②徳山 : ホと臨床, 4 : 994, 1956.
- ③大原 : 内科, 7 : 737, 1961.
- ④近藤・他 : 信州医誌, 11 : 416, 1962.
- ⑤E. C. Bartels : Ann. Int. Med., 37 : 1123, 1952.
- ⑥M. Rich : J. A. M. A., 167 : 573, 1958.
- ⑦H. Rosenbaum : J. A. M. A., 152 : 27, 1953.
- ⑧B. Levine : Ann. Int. Med., 41 : 844, 1954.
- ⑨A. R. Croke : J. A. M. A., 148 : 45, 1952.
- ⑩F. D. Moore : J. A. M. A., 130 : 315, 1946.
- ⑪J. H. Morton : Am. J. Med., 2 : 53, 1947.
- ⑫N. W. Sprecht : J. A. M. A., 149 : 1010, 1952.
- ⑬T. H. Mc Gavack : Am. J. Med., 17 : 36, 1954.
- ⑭J. Chevalley : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 14 : 948, 1954.
- ⑮C. J. Young : Brit. M. J., 2 : 261, 1949.
- ⑯T. D. S. Holliday : Lancet, 260 : 267, 1951.
- ⑰M. E. Morgan : Lancet, 252 : 519, 1947.
- ⑱H. Klose : N. D. Chir., 44 : 280, 1929.

ABSTRACT

From January 1953 to August 1962, 400 cases of hyperthyroidism were administered antithyroid drugs as the preparation for surgery, at the Maruta's surgical clinic of Shin-

shu University, in whom 91 cases were administered Methiocil (6-Methyl-thiouracil) and 309 cases Mercazole (1-Methyl-2-mercaptoimidazole).

In general, toxic reactions were observed in 4 cases (4.4%) of the group administered Methiocil and in 51 cases (16.5%) of the group administered Mercazole.

Agranulocytosis developed in 2 cases (0.64%) out of 309 cases administered Mercazole. However, both two cases with agranulocytosis were restored to normal by the discontinuation of Mercazole, and by the administration of antibiotics and blood transfusion. According to our experiences, the weekly leucocyte-count is useful for early diagnosis of agranulocytosis.

Leucopenia developed in 1.28% of the Methiocil group and in 1.0% of the Mercazole group. It is not infrequent that patients with hyperthyroidism show leucopenia less than 3000 on initial count before the administration of antithyroid drug. Therefore, when leucopenia is detected after the administration of

antithyroid drug, the comparison of leucocyte-counts with each other before and after the administration of antithyroid drug is indispensable for distinguishing whether it is a real decrease of leucocyte by the administration of antithyroid drug or not.

Skin reaction developed in 3.3% the Methiocil group and in 13.6% of the Mercazole group. In most cases it was observed within 4 weeks after the administration of antithyroid drug. Concerning the types of skin reaction, urticaria was the most common type in both the Methiocil group and the Mercazole group, and it was cured by the administration of antihistamics without the discontinuation of antithyroid drug.

Drug fever was observed in 4 cases (1.3%) of the Mercazole group, in which 2 cases were accompanied by skin reaction. As it is thought to be one of allergic reactions, the discontinuation of antithyroid drug or the change of that drug seem to be necessary to the treatment of drug fever.