

# 抗甲状腺剤 (Mercazole) による無顆粒球症の1例

昭和37年9月24日 受付

自衛隊中央病院

近藤 正太郎

田口 信行

布施 為松

## A Case of Agranulocytosis Resulting from Antithyroid Drug (Mercazole)

Shōtarō Kondo, Nobuyuki Taguchi and Tamematsu Fuse  
Central Hospital of Self Defence Forces

### 緒言

甲状腺機能亢進症の保存的治療並びに手術前処置として現今広く使用されている 1-methyl-2-mercaptoimidazole (邦製品 mercazole) は諸種 thiourea 系薬剤に較べて特に強力な治療効果があり、かつ副作用は極めて軽微な点が大なる利点とされており、著者等も好んで手術前処置として用いているが、不幸にも本剤の投与によつて無顆粒球症を招いた1例を経験したので報告する。

症例：檜○昭○，29才，男，自衛官

既応歴，家族歴—特記すべきことはない。

現病歴—昭和32年6月頃より甲状腺腫，心悸亢進，発汗過多，体重減少，口渴，精神不安等の甲状腺機能亢進症状を示し，昭和33年6月より某病院にて I<sup>131</sup> を計 8mc 投与されたが症状は好転せず，昭和33年8月20日当院に入院した。

現症—体格，栄養共に中等度，脉搏数100/分。甲状腺線はびまん性に腫脹し，硬度軟。手指震顫，眼球突出，眼姿異常等の甲状腺機能亢進（バセドウ）症状は顕著である。主要検査成績は表1の如くである。

経過—8月27日より手術前処置の目的で Mercazole 1日量 30mg 及びビタミン B<sub>1</sub> の投与を開始し，白血球数，基礎代謝率等の臨床検査成績を指標として 20日目，40日目，60日目より夫々 5mg 増量した。この間臨床症状は僅かながらも軽快し，投与開始後70日目に甲状腺全切除術を施行せんとしたが，手術直前に血圧の動揺激しく，精神不安状態を呈したので手術を中止し，状態の回復を待つて Mercazole の投与を続行した。然るに投与開始後91日目に特記すべき前駆症状なくして 38.6°C に発熱し，同時に激しい頭痛，咽頭痛を訴えた。両側の口蓋扁桃は著しく発赤腫脹し，腺窩に一致して膿栓を認め，左側は小指頭大の潰瘍を形成し，同側頸部リンパ節は拇指頭大に腫脹し，

第1表 入院時主要検査成績

° 血液		° 血清	
H b	13.4g/dl	Protein	6.5g/dl
R. B. C	488 × 10 <sup>4</sup>	A/G	0.9
H t	44%	Cholesterol	90mg/dl
W. B. C	5,600	Al-P-tase	7.8s. J.R.
Neutr.—Stab	4%	B. S. P.	11%
		Seg	43
Eosin.	2	Meulengracht	8
Bas.	1	T. T. T.	0.5 u
Lymph.	46	Z. S. T.	4.9 u
Monocyt.	4	高田	—
		C ℓ	340.8mg/dl
		C a	10mg/dl
		N. P. N.	25mg/dl
° 尿		° E. K. G.	
Protein	—	洞性頰脉	
Sugar	—		
Bilirubin	—		
Urobilin	—		
Urobilinog	+	° B. M. R. +54.4%	

圧痛を訴えた。白血球数 1000/mm<sup>3</sup>，百分率では好中球消失し，リンパ球93%，単球5%，好酸球2%である。

直ちに Mercazole の投与を中止し，Erythromycin 1500mg，Penicillin 60万単位，次いで Tetracyclin 2000mg，Prednisolone 50mg 及び葉酸，ビタミン B<sub>12</sub> 等を連日投与し，新鮮血を3日間にわたり 600cc 輸血した。体温は第4病日に分利的に下降し，一般状態は重篤なる状態を脱したが，白血球数は其後もむしろ減少の傾向を示し，500に迄減じた。その詳細は表2の如くである。好中球は第10病日迄殆んど出現せず，単球の比較的増加，形質細胞の出現が特徴的である。第11病日より白血球数は急激に増加し，第18

第2表 末梢白血球推移

病日数		8日前	1	2	3	4	6	8	10
白血球数		5,800	1,000	800	800	500	500	900	1,100
Neutr	Stab.	2	0	0	0	0	0	0	1
	Seg.	58	0	0	0	1	0	0	0
Eosin.		1	2	0	0	0	0	0	0
Bas.		1	0	1	1	0	0	1	0
Lymph.		34	93	91	94	92	95	95	86
Mono.		4	5	4	3	5	5	3	12
Plasm.		0	0	4	2	2	0	1	1
N. Promyelo.		0	0	0	0	0	0	0	0
N. Myelo.		0	0	0	0	0	0	0	0
N. Metamyelo.		0	0	0	0	0	0	0	0
病日数		12	15	18	21	25	30	35	50
白血球数		1,800	10,400	21,000	13,800	10,400	12,200	6,900	5,400
Neutr	Stab.	1	11	9	9	2	3	0	3
	Seg.	4	39	55	57	61	53	64	42
Eosin.		0	0	0	0	0	1	2	1
Bas.		0	0	0	0	1	1	0	1
Lymph.		78	25	19	21	29	36	33	44
Mono.		14	13	7	5	6	4	1	9
Plasm.		0	0	0	0	0	0	0	0
N. Promyelo.		3	7	4	4	1	2	0	0
N. Myelo.		0	1	2	0	0	0	0	0
N. Metamyelo.		0	4	4	1	0	0	0	0

病日には  $24,000/\text{mm}^3$  に達した後漸減し次第に正常に復した。この時期には著しい核の左方移動と骨髓球を含む骨髓顆粒球の末梢血内出現とを見、最高時には全白血球の13%を占めた。尚好酸球はこの間殆んど出現しなかつた。

骨髓像の検索は本症の極期及び回復期の2回実施した。極期では有核細胞数の減少特に顆粒球系細胞は著減し、残存するものには前骨髓球が多く成熟型が少く、リンパ球系細胞及び網内系細胞が半数以上を占めており、赤芽球系では、好塩基性のものがやゝ増加していた。回復期では顆粒球系が優性で、相対的にリンパ球系、赤芽球は減少し、顆粒球系は前骨髓球から桿核球迄が多く、既に過形成像を示し、好酸球は少数出現しているのみであつた。全経過を通じて赤血球を始め他の血液性状には著変を認めなかつた。詳細は第3表の如くである。

その後微量沃度投与による前処置を行い、症状軽快するのをまつて甲状腺全切除術を施行した。術後の経過はほとんどの良好であるが、不眠、精神不安、発汗過多等

の甲状腺機能亢進症状が尚残存したので、治療と感受性検査の目的で Mercazole 1日量 15mg の投与を開始し、血球の反応を追求した。然るに投与開始後30日目頃より顆粒球減少の傾向がみられ、投与量を10mgに減量したにも拘らず、47日目には白血球数3000、顆粒球26%に減少したため Mercazole の投与を中止し、前回とほぼ同様の治療を行い、間もなく正常に復した。

#### 考 按

Astwood<sup>①</sup> が thiourea 系薬剤を甲状腺機能亢進症の治療に導入して以来、抗甲状腺剤の発達は著しく、以来多種誘導体が得られたが、1949年 Stanley & Astwood<sup>②</sup>により 1-Methyl-, 2-mercaptoimidazole (邦製品 mercazole) が極めて有効なことが提唱され、本邦でも広く用いられて、輝しい成果を挙げている。然し一方本剤による中毒反応も決して少いものでなく、副作用の発現頻度は Bartels<sup>③</sup> 7.4%, Irwin<sup>④</sup> 6.6%, 徳山<sup>⑤</sup> 5.0%程度であるが、発熱、発疹、胃腸障害、白血球減少等の副作用も比較的軽症であり、従来重篤な副作用と言われている無顆粒

第3表 骨 髓 像

	4病日(極期)	47病日(恢復期)
有核細胞数	67.800	106.500
Myelobl.	—(%)	0.2(%)
Promyelo	N 1.8	9.2
	E —	0.2
Myelo.	N 0.2	20.0
	E —	—
Metamyelo.	N 0.2	18.2
	E —	0.2
Stab.	N —	20.0
	E —	—
Seg.	N 0.4	4.2
	E —	—
Lymph.	Large. 9.4	6.6
	Small. 43.2	15.4
Monocyt.	2.0	0.4
Plasmocyt.	4.6	0.4
Reticulum cells.	3.6	0.6
Macrophag.	0.2	—
Mast cells.	0.2	—
Proerythrobl.	0.2	—
Macrobl.	Bas. 3.2	0.4
	Poly. 1.4	—
	Orth. —	—
Normobl.	Bas. 5.4	0.4
	Poly. 15.6	0.8
	Orth. 4.2	—
裸核	4.2	2.4
不明	—	0.2
核影	3/500	16/500

球症の発生は mercazole では極めて稀とされ、鳥飼等<sup>6)</sup>は0.3%前後であると述べている。こゝで問題なのは無顆粒球症の定義である。血液標本を極めて詳細に検索すれば好中球を中心とした顆粒白血球は多くの場合発見し得るものであるから、無顆粒球症なる名称は適当でなく、顆粒球減少症とすべきであると主張する学者の多いのも当然のことである。然しながら経過が急激で発熱があり、咽頭等に壊疽性の病変があつて、著しい顆粒白血球の減少があるにも拘らず、赤血球、栓球等には著明な変化のない場合には Wintrobe<sup>7)</sup>を始め欧米学派では無顆粒球症なる名称が好んで用いられている。それ故本例では幾度となく検索しても好中球の認められなかつた点を考慮して無顆粒球症と診断した。かゝる観点から文献上明確な例は Croke等<sup>8)</sup>が始めて発表して以来 Sprocht<sup>9)</sup>、Reveno<sup>10)</sup>、

Levine<sup>11)</sup>、H'Doubler<sup>12)</sup>、Rich<sup>13)</sup>等によつて報告され、顆粒球減少症は Wilkins<sup>14)</sup>、Louis<sup>15)</sup>、徳山<sup>16)</sup>等によつて報告されているが、骨髓像迄詳細に検索した症例は殆んど認められず、かゝる点からしても本例は興味あるものと考えられる。

1922年 Schultz<sup>17)</sup>が無顆粒球症を独立疾患として発表して以来、或る種の薬物によつて本症が発生することが注目された。Krake<sup>18)</sup>はこれ等薬物の中毒性因子をベンゼン核に帰しているが、原因並びに造血組織に及ぼす作用機序も不明の点が多い。酵素系の障害は疑いないが、その活性が抑制されるとも言い<sup>19)</sup>、或は促進される<sup>20)</sup>とも言われていて、明かでない。

Mc Gravack<sup>21)</sup>等によれば発疹、発熱等はアレルギー性のものであるが、顆粒球減少症ないし無顆粒球症の如き骨髓に対するものは真の毒性に基くものであると言う。従つてこれ等の骨髓反応が大量投与時に起り易いと言うが、Bartels<sup>22)</sup>、Rich<sup>13)</sup>等は投与量とは余り関係なく、個体の感受性の多寡によると述べている。本例では50mgと比較的多量を維持量とし、長期間使用したので大量投与による障害とも考えられるが、この間の消息を知らんとして行つた術後の投与によつて生じた顆粒球の著明な減少は投与量、期間とも初回に比すれば僅少であるにも拘らず発生している。薬劑を長期にしかも大量服用しても大多数の例に於てかゝる反応を示さないのに反し、少量を短期間使用しても本症が発生することがあると言う臨床的事実を考え合せると、ただ単に投与量の問題ではなく、アレルギー性機転の存在が重要な役割を演じているのではあるまいか。

本症は悪感戦慄を伴う発熱をもつて急激に始まることが多く、本例でも8日前に行つた血球検査では本症の発生を明確に予知し得ていない。Young<sup>23)</sup>は末梢血の変化は骨髓における病変がかなり進んだ後に始めて発現するので、末梢血の検索のみで本症の発生を予防することは困難であり、無意味であると言う。しかし多くの学者は未然ではないまでも、重症にいたらしめないためにも規則的且つ頻回の白血球検査を行うべきであると言うが、必要且つ最少限度の処置として当然のことと思う。

治療法は Wintrobe<sup>7)</sup>等を始め多くの人が薦める如く次の諸項に要約出来る。(1) 原因薬物投与の中止、(2) 二次感染防止のための強力な抗生物質の投与、(3) Ainslie<sup>24)</sup>等の推奨する副腎皮質ホルモンの投与、(4) 骨髓刺激の意味を含めての輸血、(5) 実験的価値のある葉酸、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>等の投与等である。本例も上記の治療方針に従い、良結果を得たが、

上記各種の治療を同時に行つたので、これ等のうちいづれが主役を演じたかは明かでない。

### 結 論

1) 従来極めて稀とされ、実際に報告例も少ない Mercazole による無顆粒球症の1例を経験し、骨髓像を含めて全経過を観察し得た。

2) 発生後間もなく Mercazole の投与を中止し、抗生剤、副腎皮質ホルモン、輸血、葉酸、ビタミン剤の投与等の治療を行い、恢復せしめ得た。

3) 本症は或る種薬剤の大量投与時に発生することがあるが、個体の感受性の多寡によるアレルギー性機転の存在が想像される。

4) 本症の発生を充分に予知し得る明確な検査法が確立されていない現段階においては、定期的な頻回の末梢血液検査を行うべきである。

本報告中骨髓血液像等については小児科医長東大講師中山健太郎博士の御教示を仰いだ、こゝに深甚の謝意を表する。

### 参 考 文 献

- ①Astwood, E. B.: Treatment of Hyperthyroidism with Thiourea and Thiouracil, J. A. M. A. 122, 78, 1943    ②Stanley, M. M., and Astwood, E. B.: 1-Methyl-2-mercaptoimidazole: Antithyroid Compound Highly Active in Man, Endocrinology. 44, 588, 1949    ③Bartels, E. C.: Hyperthyroidism-Evaluation of Treatment with Antithyroid Drugs Followed by Subtotal Thyroidectomy, Ann. Int. Med. 37, 1123, 1952
- ④Irwin, G. W., Van Vactor, H. D., Norris, M. S.: Propylthiouracil and Methimazole Therapy, J. A. M. A. 149, 1637, 1952    ⑤徳山一郎: 抗甲状腺剤, ホルモンと臨床 4, 994, 昭31    ⑥鳥飼龍生, 斉藤慎太郎, 長利清弘: パセドウ氏病の治療, 最新医学 14, 2383, 昭34    ⑦Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology 2nd Ed., 1956, Lea & Febiger, Philadelphia, 1961    ⑧Croke, A. R. and Berry, J. W.: Agranulocytosis Occurring During Methimazole Therapy, J. A. M. A. 148, 45, 1952.    ⑨Sprecht, N. W., and Boehme, E. J.: Death due to Agranulocytosis Induced by Methimazole Therapy J. A. M. A. 149, 1010, 1952
- ⑩Reveno, W. S., and Rosenbaum, H.: Treatment of Hyperthyroidism with 1-Methyl-2-Mercaptoidazole, J. A. M. A. 143, 407, 1950
- ⑪Levino, B., and Rosenberg, D. V.: Aplastic Anemia During Treatment of Hyperthyroidism with Tapazole, Ann. Int. Med. 41, 844, 1954
- ⑫H'Doubler, F. T., Jr., and H'Doubler, P. B.: Toxic Reactions from Methimazole: Missouri Med. 51, 838, 1954    ⑬Rich, M., and Belle, M. S.: Agranulocytosis Resulting from Methimazole (Tapazole) J. A. M. A. 167, 573, 1958
- ⑭Wilkins, R. B., Cleveland, R. E. and King, R. L.: Granulocytopenia from 1-Methyl-2-Mercaptoimidazole (Tapazole) Bull. Mason Clin. 5, 123, 1951    ⑮Louis, J., Limarzi, L. R., and Best, W. R.: Methimazole Granulocytopenia Illinois M. J. 106, 140, 1954    ⑯Schultz, W.: Über Eigenartige Halserkrankungen. Deutsche med. Wchnschr. 48, 1495, 1922    ⑰Krake, R. R.: Recurrent Agranulocytosis: Report of Unusual Case, Amer. J. Clin. Path. 1, 385, 1931    ⑱Warren, C. O.: The Effect of Thiouracil on the Respiration of Bone Marrow and Leucocytes in Vitro Amer. J. Physiol. 145, 71, 1945    ⑲Paschkis, K. E., Cantarow, A., Rakoff, A. E. and Tillson, E. K.: The Effect of Thiouracil on Tissue Oxidase, Science 102, 333, 1945    ⑳Mc Gravack, T. H. and Chevalley, J.: Untoward Hematologic Responses to the Antithyroid Compounds, Amer. J. Med. 17, 36, 1954    ㉑Young, C. J.: Leukocyte Counts in Prevention of Drug Agranulocytosis Brit Med. J. 2, 261, 1949
- ㉒Ainslie, E. H., and Harley, H. C.: Agranulocytosis Occurring During 1-Methyl-2-Mercaptoimidazole Therapy Treated With Cortison and Donor Bone Marrow Injection, Canad. Serv. M. J. 11, 502, 1955