

表1 入院時検査成績

Urinalysis	T-bil	1.3 mg/dl	FPG	106 mg/dl
protein (-), sugar (-)	GOT	35 U/L	HbA _{1c}	5.1 %
ketone bodies (+)	GPT	44 U/L		
	LDH	190 U/L	CRP	0.2 mg/dl
Hb	ALP	252 U/L	HBs-Ag	(-)
11.9 g/dl	γ-GTP	23 U/L	HBc-Ab	(-)
RBC	CK	26 U/L		
389×10 ⁴ /μl	BUN	11 mg/dl	Free T ₃	23.7 pg/ml
WBC	Cre	0.4 mg/dl	Free T ₄	>7.7 ng/dl
8,810/μl	UA	2.4 mg/dl	TSH	<0.1 μU/ml
seg	Na	141 mEq/l	TRAb	18.5 IU/L
80.2 %	K	4.0 mEq/l	TSAb	306 %
eos	Cl	102 mEq/l	Anti-Tg-Ab	
0.1 %	Ca	10.7 mg/dl		<0.3 U/ml
bas	P	4.7 mg/dl	Anti-TPO-Ab	
0 %	TP	6.0 g/dl		<0.3 U/ml
mon	T-cho	143 mg/dl		
5.7 %	TG	50 mg/dl	ECG: sinus tachycardia	
lym				
14.0 %				
Plt				
26.0×10 ⁴ /μl				
PT				
13.8 sec				
APTT				
34.0 sec				
Fib				
329 mg/dl				

甲状腺シンチグラム：図1左に¹²³I-甲状腺シンチグラムを示す。治療後ではあるが、24時間ヨード摂取率は40%と亢進していた。

頸部超音波検査：図1右に頸部超音波検査所見を示す。甲状腺はびまん性に腫大しており、内部の血流もやや多く、Graves病に合致する所見であった。

臨床経過：入院後の臨床経過を図2と図3に示す。入院時には発熱や嘔吐など全身症状が高度であったた

め、甲状腺クリーゼに近い状態と判断し、thiamazole, metoprolol, mexiletineに加え、無機ヨードとprednisoloneを併用して治療を開始した。甲状腺ホルモン値は徐々に低下し、全身症状も改善したため、prednisoloneは1週間で一旦中止したが、11月12日より高熱が出現するようになり、数日後には胆道系酵素優位の肝障害が認められた。経過から薬剤性肝障害を疑い、thiamazoleなどの薬剤を中止し、少量のprednisoloneを再開したが、その後も発熱は続き、肝機能障害はさらに進行し、11月29日には、T-bil 11.8mg/dl, GOT 218U/L, GPT 473U/Lと重症化した(表2)。肝機能障害の原因を検討したが、免疫グロブリンの上昇はなく、各種ウイルス抗体も陰性で、自己免疫性肝炎やウイルス性肝炎は否定的であった。腹部超音波検査およびCT検査でも胆嚢壁の軽度肥厚がみられる程度で、胆道系の拡張等明らかな異常は認めなかった。肝生検については同意が得られず、施行できなかった。

Thiamazoleおよびmexiletineに対するリンパ球幼若化試験(DLST)はいずれも陰性であったが、臨床経過やこれまでの報告からthiamazoleによる薬剤性肝

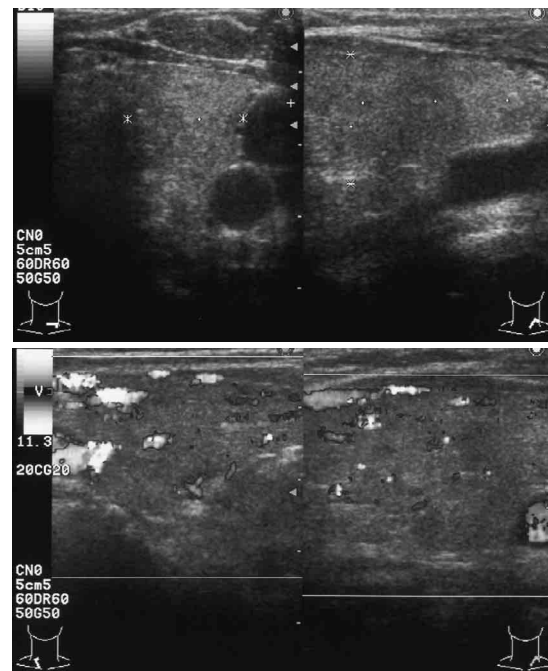
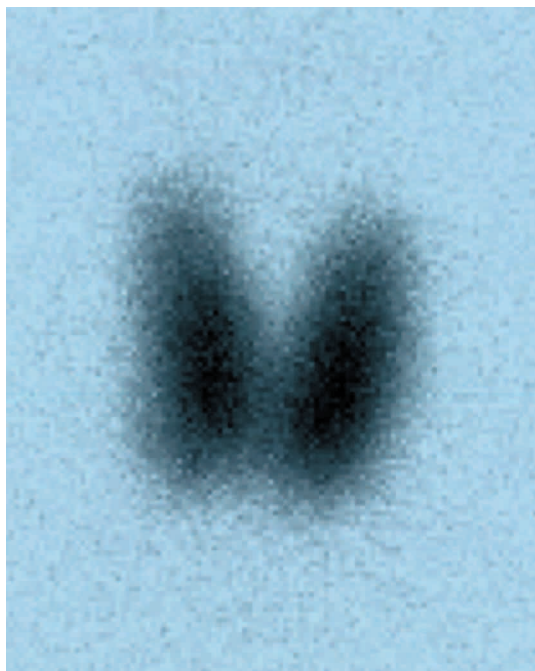


図1 ¹²³I-甲状腺シンチグラム(左)と頸部超音波検査(右)

障害が疑われたため、methylprednisolone によるステロイドパルス療法を行った。パルス療法後に発熱、肝機能障害は徐々に改善したが、遷延傾向が強く、長期間にわたるステロイド治療が必要となった。Graves

病に対しては、全身状態を考慮してアイソトープ治療を行い、その後の甲状腺機能はほぼ正常化し、2004年1月26日に退院した。

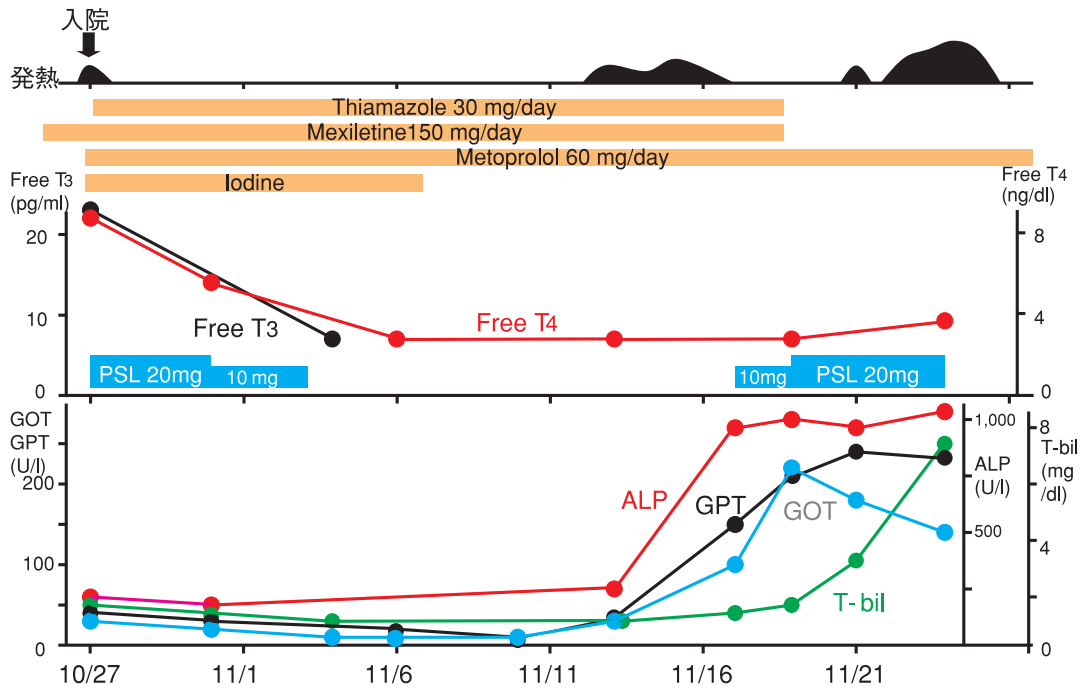


図2 臨床経過 (1)

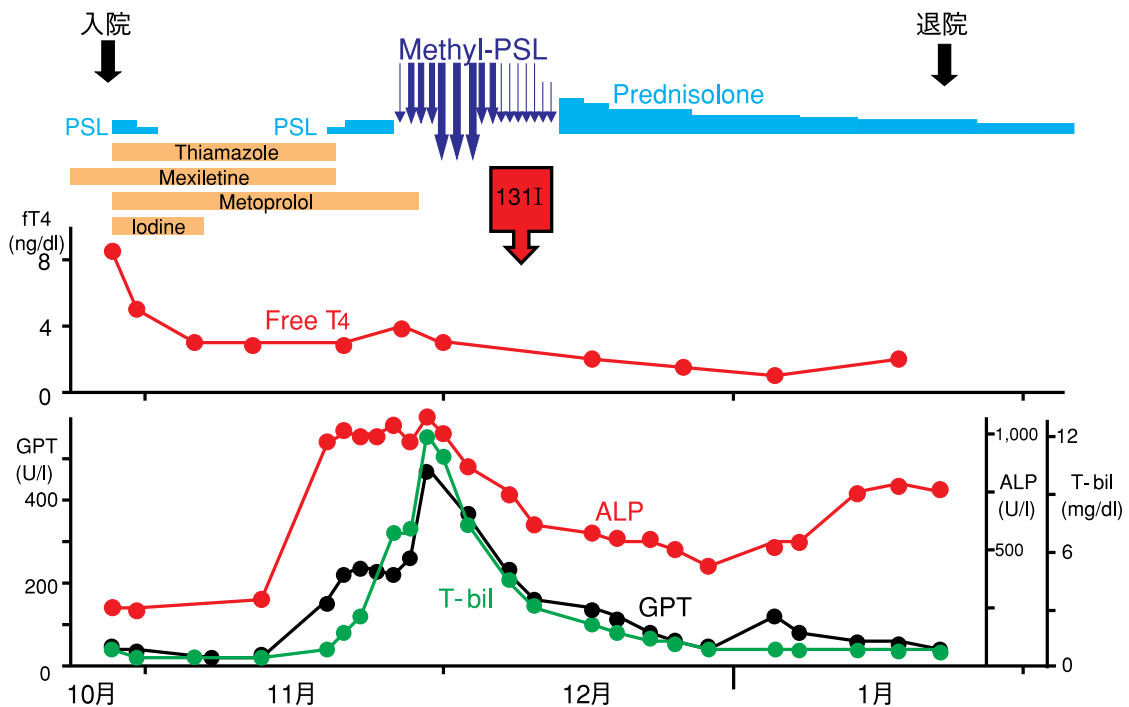


図3 臨床経過 (2)

表2 肝機能増悪時（2003年11月）の検査成績

<i>Peripheral Blood</i>		<i>Proteinogram & Igs</i>		<i>Autoantibodies</i>	
Hb	10.0 g/dl	TP	6.0 g/dl	ANA	1:160
WBC	2,730 / μ l	γ -gl.	13.2 %	Anti-DNA	<2 U/ml
seg	64.4 %	IgG	680 mg/dl	RA	(-)
eos	5.5 %	IgA	177 mg/dl	AMA	(-)
bas	0.4 %	IgM	182 mg/dl	C ₃	90 mg/dl
mon	7.7 %	IgE	50 IU/ml	C ₄	16 mg/dl
lym	22.0 %			CH ₅₀	21.0 U/ml
Plt	17.3 \times 10 ⁴ / μ l	<i>Viral Ag & Abs</i>		C-ANCA	<10 EU
		HBs-Ag	(-)	P-ANCA	<10 EU
		HBs-Ab	(-)		
		IgM-HBcAb	(-)	<i>Endocrine study</i>	
<i>Blood Chemistry</i>				ACTH	58.0 pg/ml
T-bil	11.8 mg/dl			Cortisol	21.5 μ g/dl
GOT	218 U/L	HCV-Ab	(-)	17-OHCS	6.0 mg/day
GPT	473 U/L	HA-IgM	(-)	17-KS	5.8 mg/day
LDH	306 U/L				
ALP	1,090 U/L	CMV IgM	(-)		
γ -GTP	384 U/L	EB VCA-IgM	(-)		
				<i>UCG:EF60%</i>	

考 察

抗甲状腺剤による副作用には、発疹、軽度の肝障害、無顆粒球症などが知られているが、少数ながら高度の胆汁うっ滞型肝障害をきたした例も報告されている。Thiamazole での治療中に胆汁うっ滞型肝障害を呈した例を検索したところ、本邦での報告は自験例を含め8例のみであった^{1)~6)} (表3)。副作用発現までの期間は、早いもので治療開始後3日で⁵⁾、全体では3週間前後のものが多く報告されていた。また、DLSTで陽性であったものは1例のみであり¹⁾、他は全て陰性で

あった。治療としては、thiamazole 中止のみで軽快したという軽症例もみられたが⁶⁾、他は全て、ステロイド治療をはじめとして、ビリルビン吸着や血漿交換などの治療を要した重症例であった。

薬剤による肝障害の機序は、1) 薬剤が肝臓で代謝される過程で出来た中間代謝産物が、直接、肝臓毒として作用する中毒性と、2) 中間代謝産物が肝組織成分と結合して haptent-carrier を形成し、抗原性を獲得しておこすアレルギー性に大別される^{4),7)}。Thiamazole も含めて、医薬品による肝障害は後者のアレルギー機序によるものが大多数であり、「肝と薬物」研究会によ

り提案された以下の判定基準が広く用いられている^{7),8)}。①薬物の服用開始後1~4週に肝機能障害の出現を認める。②初発症状として、発熱、発疹、皮膚掻痒感、黄疸などを認める。③末梢血液像に好酸球増加(6%以上)、または白血球増加を認める。④薬剤感受性試験(リンパ球培養試験、皮膚試験)が陽性である。⑤偶然の再投与により肝障害の発現を認める。以上の5項目のうち、①、④または①、⑤を満たすものを確診、①、②または①、③を満たすものを疑診としている。

本例は治療開始前にはほとんど肝障害がなく、thiamazole, mexiletine などによる薬物治療の開始約3週間

表3 Thiamazole 治療中に胆汁うっ滞型肝障害をきたした本邦報告例

報告者	年	年齢・性	投与量・期間	治療	DLST
ト部ら	1988	40・M	60mg/日・18日	PSL, ビリルビン吸着 アイソトープ	(+)
ト部ら	1988	56・F	20mg/日・20日	PSL, アイソトープ	n. d.
江草ら	1993	69・F	15mg/日・40日	PSL, アイソトープ	(-)
笹木ら	1996	44・M	40mg/日・4週	PTU 300mg/日で再増悪 ビリルビン吸着, PSL, 手術	(-)
後藤ら	1997	26・M	30mg/日・20日	PSL, PTU 150mg/日	(-)
木村ら	1997	41・M	30mg/日・3日	PSL, UDCA, ビリルビン吸着 血漿交換, アイソトープ	n. d.
遠藤ら	1999	61・F	30mg/日・3週	保存的治療, アイソトープ	(-)
自験例	2004	74・F	30mg/日・3週	mPSL, PSL, アイソトープ	(-)

(n. d.: 未施行または記載なし)

後に発熱，軽度の好酸球増加を伴う肝機能障害が出現しており，①，②，③を満たしていた（疑診）．経過からは薬剤性肝障害が強く疑われたが，mexiletine 投与中に重篤な胆汁うっ滞型肝障害を呈した症例は検索した範囲内では1例のみと極めてまれであり⁹⁾，発症後の胆汁うっ滞の遷延傾向・治療抵抗性などの特徴は，少数ながら報告されている thiamazole による肝障害例に良く一致していた．従って，thiamazole に対するDLSTは陰性ではあったが，本例では thiamazole に対するアレルギー機序，またはその中間代謝産物により肝障害が引き起こされた可能性が高いと考えられる¹⁰⁾．

Graves 病患者での肝障害の発現時には，その原因，機序と重症度を迅速に把握して治療にあたる必要があるが，Graves 病には，過剰な甲状腺ホルモンの直接作用，心不全によるうっ血肝，薬剤性肝障害，自己免疫性肝炎の合併など，種々の機序・重症度の肝障害が発生する可能性があり，その鑑別は必ずしも容易でない．また，本例では，治療開始時の全身症状が高度で，甲状腺クリーゼを想定し，短期間，ステロイドを併用していたことで，発熱や肝障害の発現時期や様式が修飾された可能性もある．従って，Graves 病の治療にステロイドを併用する際には，その経過には特に留意する必要があると考えられた．

本論文の要旨は第4回日本内分泌学会四国地方会において発表した．

文 献

1) ト部理之，森谷茂樹，原 義人，他：抗甲状腺剤

およびヨード治療中に肝障害を併発したバセドウ病の2例．ホルモンと臨床 38：155-158，1988

2) 江草玄士，石田さくらこ，磯部智子，他：Methimazole により胆汁うっ滞性肝臓障害をきたしたバセドウ病の1例．広島医学 46：859-860，1993

3) 笹木真由美，加藤洋子，重富秀一：Thiamazole および Propylthiouracil の互換加療にて，重度の胆汁うっ滞型肝障害を来したバセドウ氏病の1例．Therapeutic Research 17：351-358，1996

4) 後藤浩之，住田安弘，村田和也，他：Thiamazole による治療中に胆汁うっ滞型薬剤性肝障害をきたした Basedow 病の一例．日本内分泌学会雑誌 73：667-673，1997

5) 木村公則，杉原潤一，村上啓雄，他：ビリルビン吸着と血漿交換が有効であった，メチマゾールによる高度肝内胆汁うっ滞の1例．肝臓 38：172-177，1997

6) 遠藤茂樹，浅井真人，石垣健一，他：Thiamazole (MMI) および Propylthiouracil (PTU) の2剤に薬剤性肝障害を呈したバセドウ病の1例．静岡済生会総合病院医学雑誌 15：29-35，1999

7) 滝川 一：薬物性肝障害の診断とリンパ球刺激試験．肝臓 42：445-447，2001

8) 宮村拓郎：中毒性肝障害．日本臨床 46：860-866，1988

9) 島貫公義，黒木昌寿，瀬尾憲正，他：Mexiletine 投与中に発症した胆汁うっ滞型肝障害と致死性不整脈の1例．ICUとCCU 16：75-81，1992

10) 三倉亮平：抗甲状腺薬による肝機能障害の1例．ホルモンと臨床 42：129-131，1994

A Case of Graves' Disease Resulting in Fever and Severe Cholestatic Liver Dysfunction Following the Initiation of Drug Therapy

Junko MIYAGI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Kyoko TAKEUCHI¹⁾, Chikako MORIYA¹⁾, Keiko MIYA¹⁾,
Makoto KUNISHIGE²⁾, Kazuto KAMEYAMA²⁾

1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Internal Medicine, Anankyoei Hospital, Tokushima Prefectural
Welfare Federation of Agricultural Co-operatives

The patient was a 74-year-old woman. Because palpitation and sleeplessness persisted after onset in early September 2003, she was admitted to a nearby hospital. She was diagnosed with frequent ventricular extrasystole and hyperthyroidism, and referred to our department on October 27. Based on findings of diffuse goiter, $FT_4 > 7.7 \mu\text{g/dl}$, $TSH < 0.1 \mu\text{U/ml}$, and TRAb 18.5IU/L the woman was diagnosed with Graves' disease. Because of marked systemic symptoms such as vomiting and fatigue, she was coadministered thiamazole, metoprolol, mexiletine, inorganic iodine and prednisolone. Her condition alleviated in response to this therapy, but she developed fever on November 12, followed soon after by liver dysfunction in which biliary enzymes were predominant. Based on the suspicion of drug-induced liver dysfunction, the drugs such as thiamazole were discontinued, and low-dose prednisolone therapy begun. However, the fever persisted and the patient's condition exacerbated on November 29, recording T-bil 11.8mg/dl, GOT 218U/l, GPT 473U/l and ALP 1090U/l. We began steroid pulse therapy, following which fever and liver dysfunction alleviated gradually and performed isotope therapy for the treatment of Graves' disease. It has been reported that liver dysfunction can complicate Graves' disease through various mechanisms, but in many cases liver dysfunction secondary to Graves' disease is relatively mild. In the present case, it seems highly probable that thiamazole was involved in the onset of liver dysfunction. However, it is very rare that severe cholestatic liver dysfunction persists, as in the present case.

Key words: Graves' disease, cholestatic liver dysfunction, thiamazole

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 10:32-37, 2005
