

アフェリシスと希少疾患

血漿交換と血液濾過透析の併用療法が奏功した 肝機能障害を伴った甲状腺クリーゼの1例

陣内彦博^{*1}・菊地 勘^{*1}・岩崎 富人^{*1}
三和奈穂子^{*1}・木全直樹^{*1}・吉原 愛^{*2}
高野加寿恵^{*2}・新田孝作^{*1}・秋葉 隆^{*1}

^{*1} 東京女子医科大学腎臓総合医療センター, ^{*2} 同内分泌内科

Successful Combination Therapy of Hemodiafiltration and Plasma Exchange for Thyrotoxic Storm Associated with Liver Dysfunction: A Case Report

Hikohiro Jinnai^{*1}, Kan Kikuchi^{*1}, Tomihito Iwasaki^{*1}, Naoko Miwa^{*1}, Naoki Kimata^{*1}, Ai Yoshihara^{*2}, Kazue Takano^{*2}, Kosaku Nitta^{*1} and Takashi Akiba^{*1}

^{*1} Department of Kidney Center, and ^{*2} Department of Endocrinology, Tokyo Women's Medical University Hospital

Summary We report a 28-year-old female patient in whom thyroid storm associated with liver dysfunction was dramatically improved by plasmapheresis. The patient suffered from thyroid gland enlargement, weight loss, and palpitations for 2 years, but had never visited a hospital. Unfortunately with the onset of urinary tract infection, she had thyroid storm and liver dysfunction. As there was no remarkable improvement with conventional therapy, hemodiafiltration (HDF) and plasma exchange (PE) was carried out using fresh frozen plasma. Serum thyroid hormone concentrations were decreased after combination therapy. Consequently, her critical condition improved quickly.

The half-life of thyroid hormones is so long that quick improvement is not always achieved even by sufficient doses of antithyroid drugs. Thyroid hormone in the removal of PE was considered to be useful in the treatment. Moreover HDF could be preventing the side effects of PE such as alkalosis by citric acid and electrolyte disturbances. Therefore, the combination therapy of HDF and PE may have been effective in relieving the life-threatening state in our patient with thyroid storm complicated by liver dysfunction.

Key words: thyroid storm, hemodiafiltration, plasma exchange

1. はじめに

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 (TH) の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¹⁾。関与している基礎疾患としてはバセドウ病が最も多く、ほかにも機能性甲状腺腫、破壊性甲状腺中毒症、TH 過剰摂取なども報告されている²⁾。発症機序に関しては不明な点が多いが、TH が著明に高くない場合でも発症することがあるとこに注意しなければならない。内科的誘因では感染

症が最も多く、そのほかに抗甲状腺薬の中断、精神的ストレスなどが挙げられる。外科的誘因では、甲状腺の手術、¹³¹I 治療、妊娠、抜歯などに多くみられるが、近年の早期診断ならびに治療の進歩により、発症する頻度は減少しており、甲状腺クリーゼは非常にまれな病態で、入院した甲状腺中毒症の 1~2% を超えないとの報告もある³⁾。しかし、一旦発症すれば致死率は 20~30% と高いため⁴⁾、早期診断と適切な治療が救命には必要である。今回我々は早期に血液浄化療法を導入した結果、甲状腺中毒状態の速やかな改善を認め、救命し得た 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

2. 症 例

患者：28 歳女性。

主訴：発熱，下痢。

現病歴：25 歳頃より前頸部の腫大，2 年間で 7 kg 前後の体重減少を認めていたにもかかわらず，放置していた。27 歳頃より動悸や手指の痺れ出現。入院の約 2ヶ月前から発熱，下痢，食欲不振，右季肋部痛などの症状が継続したため近医を受診。血液検査にて炎症反応高値（WBC 46,000/ μ l，CRP 7 mg/dl），肝機能障害を指摘され，当院救急外来を受診。頸部甲状腺の腫大，眼球突出，頻脈を認め，甲状腺クリーゼが疑われ，直ぐに集中治療室へ緊急入院となった。

既往歴：25 歳大腸憩室炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

入院時現症：身長 153 cm，体重 40 kg，BMI 17 kg/ m^2 ，体温 40.0°C，血圧 100/53 mmHg，脈拍 210/分，呼吸数 20/分，意識は JCSI-3 と見当識障害あり，頭頸部にて眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸あり，白髪，脱毛あり，両側眼球突出あり，頸部に軟，非可動性の腫大した腫瘤を認めた。腹部所見では，右腰背部に叩打痛あり，四肢では，両下腿浮腫あり，歩行障害あり，手指振戦なし。

入院時検査所見（表 1，図 1）：胸部 XP，心胸比 57%；心電図，洞調律，脈拍 210/分；腹部 CT，肝胆系明らかな異常所見なし，副腎に腫瘤なし。

入院後臨床経過：腹部エコーや腹部単純 CT 検査にて肝・胆嚢腫大，胆管拡張は認めなかった。TH の動態については検査中であつたが，頸部甲状腺の腫大や眼球突出などバセドウ病を強く示唆する所見を認め，また意識障害，発熱，頻脈，消化器症状など甲状腺クリーゼの診断基準（表 2）を満たしていた。入院前の経緯も含め，未治療のバセドウ病を基礎疾患に，今回

は長期の飢餓や感染などが誘因となり，甲状腺クリーゼを発症したと考えられた。直ちに集中治療室にて解熱，補液などの全身管理が行われ，甲状腺クリーゼの治療に準じて，TH 合成抑制剤のチアマゾール（MMI），TH 分泌を抑えるヨウ化カリウム，T4 から T3 への変換抑制のあるヒドロコルチゾンの治療を開始した。甲状腺クリーゼは心不全を合併し易く，頻脈も認めていたことから，心エコー検査を施行したところ，心機能は保たれていることを確認して，洞性頻脈と TH ホルモン作用を減弱するためにプロプラノロールの投与を行った³⁾。炎症反応と尿中白血球の高値や右腰背部の叩打痛の所見から腎盂腎炎が疑われ，セフトリアキソンの投与を開始した。翌日の採血にて TSH 感度未満，fT3 30.98 pg/ml，fT4 >7.77 ng/dl と著明な甲状腺亢進を認め，TRAb も 99.3% と高値，また後に行った Tc-99 m 甲状腺シンチグラフィにて

表 1 入院時血液検査所見

血算		生化	
WBC	36.65 $\times 10^3$ / μ l	TP	7.0 g/dl
Hb	12.2 g/dl	Alb	2.6 g/dl
Plt	10.1 $\times 10^3$ / μ l	T/D-Bil	9.0/7.4 mg/dl
内分泌		AST	132 IU/L
TSH	<0.005 μ U/ml	ALT	68 IU/L
T3	2.27 μ g/dl	LDH	381 IU/L
T4	9.7 μ g/dl	CPK	633 IU/L
fT3	30.98 pg/ml	UN	15.5 mg/dl
fT4	>7.77 ng/dl	Cr	0.48 mg/dl
TBG	8.1 μ g/ml	Na	134 mEq/L
TRAb	99.3%	K	3.2 mEq/L
i-PTH	23 pg/ml	Ca	5.9 mg/dl
凝固系		P	2.5 mg/dl
PT	46.8%	BS	120 mg/dl
APTT	34.3 秒	尿一般 尿沈査	
Fib	445 mg/dl	尿比重	1.005
		潜血	3+
		蛋白	1+
		ケトン体	(-)
		RBC	11~4/HF
		WBC	30~49/HF

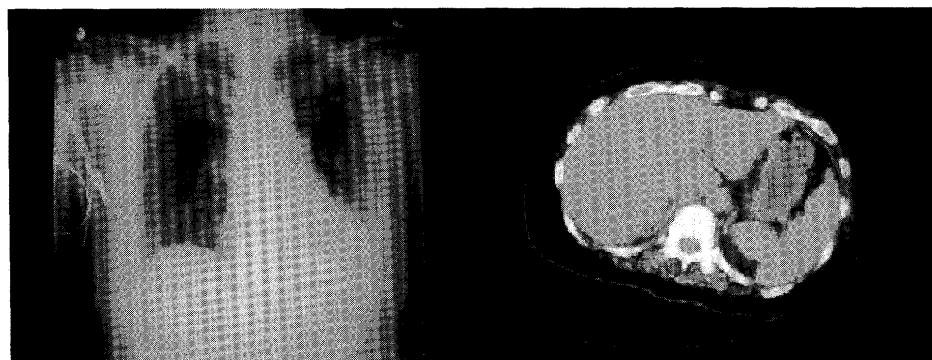


図 1 入院時胸部レントゲン検査と腹部単純 CT 検査

表2 診断基準 (日本甲状腺学会『甲状腺クリーゼの診断基準 第1版』)

〈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。New York Heart Association (NYHA) 分類 4 度または Killip 分類 III 度以上。

(注5) 嘔気・嘔吐, 下痢, 黄疸を伴う肝障害。

(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。

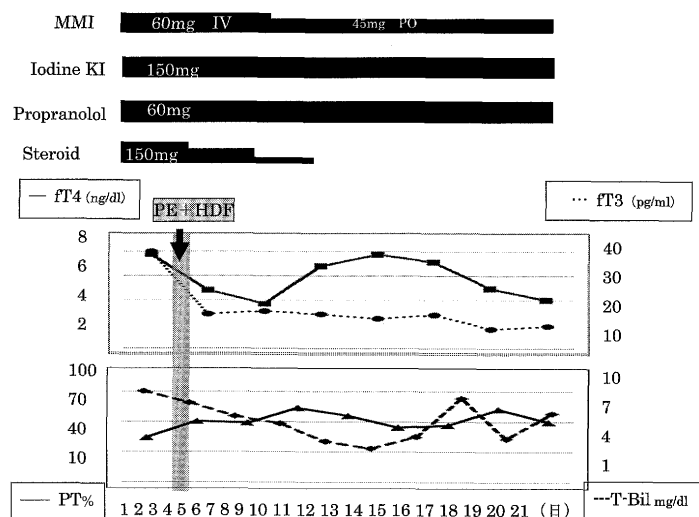


図2 入院後治療経過 (甲状腺ホルモンと肝機能の推移)

も両薬にびまん性の集積増加, 甲状腺重量は 72 g, 20 分摂取率 27.8% だったことからバセドウ病と診断された。

従来の内科的治療を行ったにもかかわらず, 意識障害, 発熱, 頻脈など全身状態の不良が継続し, 肝機能障害も認めていたことから, 甲状腺クリーゼに対し血漿交換 (PE) と血液濾過透析 (HDF) を併用して行

った。血液浄化療法施行直後の fT4 値は測定域以上から 3.68 ng/ml へと低下した。その後, 徐々に意識障害, 頻脈などが改善傾向を示し, 以後さらなる全身状態の悪化はみられなかったため, 一般病棟へ転床となった。その後, 尿路感染による DIC を併発した際に, TH の再上昇を認めたが, 感染がコントロールされると共に TH も徐々に低下した (図2)。

その後、ヨウ化カリウムを一旦中止した際に、THが再上昇したため、全身状態から考え、手術よりも放射線ヨード療法 (RI) が選択され、10 mgCi の RI が投与された。TH は速やかに低下した。経過良好にて退院となった。

3. 本症例の血液浄化療法

HDF サブラッド BD (扶桑, 大阪府) 8 L/3 hr, ダイアライザー; APS-15 SA (旭化成クラレメディカル, 東京都), 血流量 150 ml/min, 透析液 AK ソリタ (味の素, 東京都) 500 ml/min, 抗凝固剤はヘパリン 1,000 単位ワンショットの持続で 500 U/hr を投与。PE は分離器 OP-05 W (旭化成クラレメディカル, 東京都) を用い、処理量は新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma: FFP) 30 単位で HDF と直列回路にて施行。体外循環中はクリットラインモニター (JMS 社, 東京都) 装着。

4. 考 察

甲状腺クリーゼは非常にまれな疾患で、一旦発症すれば致死率は高く早期診断と適切な治療が救命には必要な病態の一つである。これまでは Burch らが作成した診断基準⁵⁾が用いられてきたが、その中には甲状腺機能検査が含まれておらず、そのため、他の疾患の重症例も該当する可能性がある、エビデンスに欠けるなどいくつかの欠点が指摘されている。本邦における甲状腺クリーゼに関して報告は少なく、そのため発症率や予後に関する疫学データは存在しない。そこで、2008 年に日本甲状腺学会および日本内分泌学会より本邦初めての甲状腺クリーゼの診断基準が発表された¹⁾。前者との違いは、甲状腺中毒症の存在を必須とし、また、各症状に具体的な cut off 値を設定している、高齢者に関する配慮などが組みこまれているところである。現在ではその新しい診断基準に基づいて、全国疫学調査が実施されている²⁾。

甲状腺クリーゼに対する血液浄化療法は 1970 年に Ashkar らによって初めて発表されて以来、PE の有効性は報告されてきた。妊婦や抗甲状腺薬が禁忌である患者にとって PE が有効であるとの報告もある⁶⁻⁸⁾。PE 以外にも直接血液吸着療法⁹⁾や腹膜透析¹⁰⁾が奏功した報告がある。本邦での多くの報告も PE が有効であった症例が多いとされているが¹¹⁻¹⁵⁾、PE 以外にも二重濾過血漿交換療法 (DFPP) が有効であった症例¹⁶⁾や FFP 置換 PE で無効だった症例にアルブミン

置換の PE が有効であった症例¹⁷⁾、肝不全を合併している症例に緩徐な PE + PMMA hemofilter 持続的血液濾過透析 (CHDF) の併用療法が有効であった報告など¹⁸⁾、これまで様々な血液浄化療法が行われてきた。もちろん症例ごとにその重症度や基礎疾患は違い、また薬物療法による効果や誘因のコントロールなどで患者の予後を大きく左右するため、実際、それぞれの血液浄化療法の解釈は難しく、明らかな適応や治療効果に関してはいままでの報告のみでは不明なところが多い。

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分子量は 28,000, トリヨードサイロニン (T3) の分子量 650, サイロキシン (T4) の分子量 776 で、T3 と T4 の大部分はサイログロブリン (分子量約 54,000) やアルブミン (分子量約 66,000) などの蛋白質と結合している。遊離 T3 (fT3) は総 T3 の 0.3%, 遊離 T4 (fT4) は総 T4 の 0.02% を占めている。甲状腺クリーゼでは、T3, T4 は通常のパセドウ病と比較し差はないが、fT4 の割合が増加し甲状腺クリーゼの要因とされている¹⁹⁾。その原因として、発熱、ストレスによる蛋白結合率の低下が fT4 の増加に関与しているといわれている PE ではその甲状腺ホルモンの動態が減少するのみでなく、不変例¹⁵⁾の報告も認められているが、いずれもクリーゼの症状は改善している。多くのホルモンは metabolic clearance rate が大きく、半減期も短いことから、血漿交換による除去効率は悪く、その適応にならないが、甲状腺ホルモンはその turn-over は健常者で T4 の半減期は 6.8~7.2 日、甲状腺機能亢進症患者でも T4 2.6~6.2 日と長く、抗甲状腺薬を投与してもその効果の発現に時間を要する²⁰⁾。そのため、橋渡しの治療として PE を施行することで血中に存在する甲状腺ホルモンを低下させ、甲状腺クリーゼの早期改善につながる事が考えられる。本症例は 1 回のみの PE しか施行しなかったが、直後 TH は低下し、直ぐにクリーゼから脱却した。以上より TH に対する PE の位置づけとして、クリーゼを回避するために、薬物療法のほかに、早期に TH が低下するまで PE は施行すべきで、一度低下すれば、次の PE を行うタイミングとしては、甲状腺ホルモンの半減期から考え、直ぐに行うのではなく、甲状腺ホルモンの血中濃度の上昇と臨床所見を考慮した上で検討することが重要であると考えられた。

甲状腺クリーゼでは、20~30% に黄疸を伴うことが報告されており²¹⁾、肝生検を行った 2 症例に関して

も^{11,12)}、軽度の細胞浸潤やうっ血を認めるのみで、明らかな免疫疾患や慢性肝炎などの変化はない結果であった。その機序に関しては甲状腺ホルモンの直接障害や心不全を合併し易く、肝血流の低下などと考えられているが、不明なところが多い²¹⁾。本症例も入院時より肝機能障害を合併していた。PEは非特定の病因物質の除去と共に凝固因子、血漿因子など諸因子の補充を行い肝不全に対し有効であることが知られている。一方で高Na血症、大量のクエン酸投与による代謝性アルカローシスや低Ca血症、膠質浸透圧の急激な変化などの副作用にも注意する必要がある¹⁸⁾。特に甲状腺クリーゼのような致死率が高い疾患にPEの副作用が全身状態を悪化させる可能性があり、そこでHDFを直列回路で併用することで、クエン酸の除去、電解質の補正をすることが出来、クリットラインモニターにて血管内のplasma refillingを管理しながら、より安全に血液浄化療法を行うことがPEの副作用を軽減すると考えられる。劇症肝炎に対しPE+HDFの併用療法の有用性は報告されている²²⁾。ただしこの方法では血液浄化装置を2台要すること、回路が煩雑な分、回路凝固のリスクが加わり、また感染の危険性も増大する。そのためPE+HDF併用療法もリスクに注意しながら施行する必要がある。本症例も上記の様に、PE+HDFを併用したことで、肝機能障害を伴った甲状腺クリーゼの治療に有効であったと考えられた。

5. 結 語

本症例は、未治療のバセドウ病を基礎疾患に、尿路感染が誘因となり、肝機能障害を伴った甲状腺クリーゼを発症した。従来の薬物療法に加え、血漿交換と血液透析濾過の併用療法は有効であると考えられた。本症例やいままでの報告からは、甲状腺クリーゼに対する血液浄化療法は有効とされているが、実際、その治療開始のタイミング、適応、血液浄化療法の選択、指標などについてはまだまだ不明なところが多い。現在本邦で実施されている全国疫学調査²⁾の結果や今後の展開に期待したい。

文 献

- 1) 甲状腺クリーゼの診断基準（第1版2008年1月25日作成）、日本内分泌学会
- 2) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診断基準と全国疫学調査。日集中治療医会誌 **17**(2)：136-138, 2010

- 3) 豊田長興, 西川光重, 稲田満夫, 他：甲状腺クリーゼ。救急医学 **23**(10)：1423-1425, 1999
- 4) Tietgens ST, Leinung MC：Thyroid storm. Med Clin North Am **79**(1)：169-184, 1995
- 5) Burch HB, Wartofsky L：Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am **22**(2)：263-277, 1993
- 6) Ashkar FS, Smoak WM 3rd：Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis. JAMA **214**(7)：1275-1279, 1970
- 7) Kokuho T, Kuji T, Yoshida G, Umemura S：Thyroid storm-induced multiple organ failure relieved quickly by plasma exchange therapy. Ther Apher Dial **8**：347-349, 2004
- 8) Derksen RH：Plasma-exchange in the treatment of severe thyrotoxicosis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **18**(3)：139-148, 1984
- 9) Candrina R：Use of activated charcoal plasmfiltration in the treatment of hyperthyroidism. Recent Prog Med **80**(11)：603-606, 1989
- 10) Herrmann J：Peritoneal dialysis in the treatment of thyroid crisis. Dtsch Med Wochenschr **96**(17)：742-745, 1971
- 11) 高橋春樹, 須賀弘泰, 出口善純, 他：劇症肝炎の診断で搬送後に心肺停止をきたした甲状腺クリーゼの1救命例。日救急会関東誌 **25**：86-87, 2004
- 12) 松影昭一, 長田直人, 井上卓也, 他：拡張型心筋症の病態を呈した心不全と肝不全で発症した甲状腺クリーゼの一例。日集中医誌 **5**：221-225, 1988
- 13) 岡島史宜, 江本直也, 石井新哉, 他：心不全と高度肝機能障害を呈し、甲状腺クリーゼと考えられた一例。医学と薬学 **44**(2)：265-269, 2000
- 14) 廣瀬暁子, 岡田洋右, 谷川 久, 他：急性肝不全及び両親肝不全を併発し救命し得た甲状腺クリーゼの一例。内科 **99**(3)：565-568, 2007
- 15) 鬼塚 信, 長田直人, 近藤 修, 他：甲状腺クリーゼの循環不全に血漿交換が有効であった一例。ICUとCCU **19**(11)：997-1000, 1995
- 16) 三宅 亮, 土佐亮一, 小関一英, 他：薬剤抵抗性に難渋した甲状腺クリーゼの2例。Therapeutic Research **25**(3)：703-710, 2004
- 17) 有島武志, 伊藤 充, 長谷田文孝, 他：血液浄化療法が奏功し救命しえた甲状腺クリーゼの一例。日内分泌会誌 **80**：73-75, 2004
- 18) 大谷俊介, 平澤博之, 織田成人：甲状腺クリーゼに対しSPE+CHDFを施行した一例。医薬の門 **45**(4)：25-31, 2005
- 19) Brooks MH, Waldstein SS：Free thyroxine concentrations in thyroid storm. Ann Intern Med **93**(5)：694-697, 1980
- 20) 坂口勝彦：内分泌クリーゼ。日本臨床 **62**(5)増刊号：501-505, 2004
- 21) Fong TL, McHutchison JG：Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. J Clin Gastroenterol **14**(3)：240-244, 1992
- 22) Yoshida M, Sekiyama K：Development of reliable artificial liver support (ALS)—Plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high-performance membranes. Dig Dis Sci **38**(3)：469-476, 1993