

●症 例

プロピルチオウラシルが原因と考えられた MPO-ANCA 関連肺胞出血の 1 例

中山 雅之 坂東 政司 小林 晃 細野 達也
辻田 章博 山沢 英明 大野 彰二 杉山幸比古

要旨：症例は 35 歳女性。平成 17 年 5 月発熱，呼吸困難を主訴に当院を受診し，胸部単純 X 線および CT 検査でびまん性すりガラス状濃度上昇を認め，高度の呼吸不全をきたしていたため入院となった。貧血 (Hb 5.2g/dl) を認め，Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody：MPO-ANCA が 203EU と高値を示した。気管支肺胞洗浄液は鮮血色で，ヘモジデリン貪食マクロファージを認めたため肺胞出血と診断した。平成 13 年より甲状腺機能亢進症に対しプロピルチオウラシル propylthiouracil：PTU を内服していたことから直ちに PTU を中止し，ステロイドパルス療法後，プレドニゾロン 1 日 30mg の内服を行い，自覚症状，画像所見は速やかに改善した。本症の肺胞出血の出現には，経時的推移より MPO-ANCA が発症に関与している可能性が考えられた。

キーワード：プロピルチオウラシル，ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体，肺胞出血
propylthiouracil：PTU，
Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody：MPO-ANCA，
Pulmonary alveolar hemorrhage

緒 言

抗甲状腺薬 propylthiouracil：PTU の服用が Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody：MPO-ANCA の産生を促し，ANCA 関連血管炎を引き起こし，肺胞出血や糸球体腎炎を来すことが報告されている。今回著者らは PTU が原因と考えられる薬剤性肺胞出血の 1 例を経験したので本症の MPO-ANCA の経時的変化を含め若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：35 歳，女性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：平成 11 年に甲状腺機能亢進症と診断され thiamazole：MMI を内服していたが，平成 13 年妊娠を機に PTU に変更され，以後内服 250mg を継続していた。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：主婦，喫煙歴なし，飲酒歴なし。

アレルギー歴：なし。

現病歴：平成 17 年 2 月から関節痛を自覚することが

あった。5 月中旬から 38～39℃ 台の発熱と呼吸困難，乾性咳嗽を認めたため近医を受診し，貧血 7.3g/dl を指摘された。非ステロイド性抗炎症薬及び鉄剤を処方されたが，呼吸困難が悪化したため近医を受診し，胸部 X 線写真にてびまん性陰影を認めたため精査加療目的に当科に紹介入院となった。なお経過中に血痰，咯血のエピソードは認めていない。

入院時現症：身長 161cm，体重 51kg (BMI：19.7)，体温 38.9℃，血圧 125/85mmHg，脈拍 115/分・整，呼吸数 20/分，意識清明，眼球突出：なし，眼瞼結膜：貧血様，扁桃：腫大なし，甲状腺：びまん性に腫大し弾性軟，表在リンパ節：触知せず，心音：異常なし，呼吸音：両側に fine crackles を聴取，下肢：軽度の下腿浮腫あり，パチ指なし，皮疹：なし。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 2,500/μl と低下し，Hb 5.2g/dl，MCV 75.8fl，MCH 24.2pg と高度の小球性低色素性貧血を認めた。尿所見は蛋白尿 (2+)，血尿 (2+) を認め，尿沈渣では赤血球，白血球，硝子円柱，上皮円柱を認めた。1 日尿蛋白量は 0.13g/日であった。動脈血液ガス分析では室内気で PaO₂ 49.6Torr と高度の呼吸不全を認め，AaDO₂ 54.0Torr と開大していた。また MPO-ANCA は 203EU (基準値 <9.0EU) と高値を示した。

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：両側びまん性にすりガラス陰影と，左中肺野には小粒状影も認めた。

胸部 CT (Fig. 2)：両側上葉胸膜直下を除き，びま

Table 1 Laboratory examination on admission

(Blood cell count)		(Chemistry)		
<u>WBC</u>	<u>2,500/μl</u>	<u>CRP</u>	<u>3.82 mg/dl</u>	RAPA
<u>Hb</u>	<u>5.2 g/dl</u>	<u>TP</u>	<u>7.7 g/dl</u>	ANA
<u>MCV</u>	<u>75.8 fl</u>	<u>Alb</u>	<u>3.1 g/dl</u>	ds-DNA Ab.
<u>MCH</u>	<u>24.2 pg</u>	BUN	11 mg/dl	C3
Plt.	$39.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cr	0.62 mg/dl	C4
(Urine)		<u>T-bil</u>	<u>1.53 mg/dl</u>	CH50
<u>Occult blood</u>	<u>(2 +)</u>	<u>AST</u>	<u>37 mU/ml</u>	PR3-ANCA
<u>Protein</u>	<u>(2 +)</u>	ALT	17 mU/ml	<u>MPO-ANCA</u>
Protein quantity	0.13 g/day	<u>CPK</u>	<u>295 mU/ml</u>	Anti-GBM-Ab
RBC	12 ~ 13/HPF	ALP	334 mU/ml	KL-6
Hyaline cast	6-7/A	<u>LDH</u>	<u>462 mU/ml</u>	SP-D
Epithelial cast	2-3/A	Na	137 mmol/l	<u>SP-A</u>
Granular cast	1-2/A	K	4.2 mmol/l	BNP
(Coagulation)		Cl	97 mmol/l	
PT	13.3 sec	<u>TSH</u>	<u>3.95 μU/ml</u>	(Arterial Blood Gas Analysis)
APTT	46.2 sec	Free T3	2.50 pg/ml	(Room air)
Fibrinogen	279 mg/dl	Free T4	0.97 ng/ml	pH
<u>FDP</u>	<u>47.8 μg</u>	Fe	20 μ g/dl	PaCO ₂
		UIBC	258 μ g/dl	PaO ₂
		Ferritin	129.3 μ g/ml	HCO ₃ ⁻
				AaDO ₂



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing ground-glass opacity.

んにすりガラス濃度上昇を認め、一部浸潤影を伴っていた。特に気管分岐部レベルのスライスから肺静脈が左房に流入するスライスでは腹側から背側に次第に濃度上昇が増強していた。また上葉には気道散布性に小粒状病変も伴っていた。

気管支鏡検査：気道粘膜は蒼白であった。内腔には散在性に血液の付着を認めるものの粘膜病変は認められなかった。右B₅より気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage：BALを行い鮮血様の回収液を認めた。BAL所見は回収率73.3%，総細胞数 $11.4 \times 10^5 / \text{ml}$ ，細胞分画：肺胞マクロファージ89%，好中球11%であった。また細

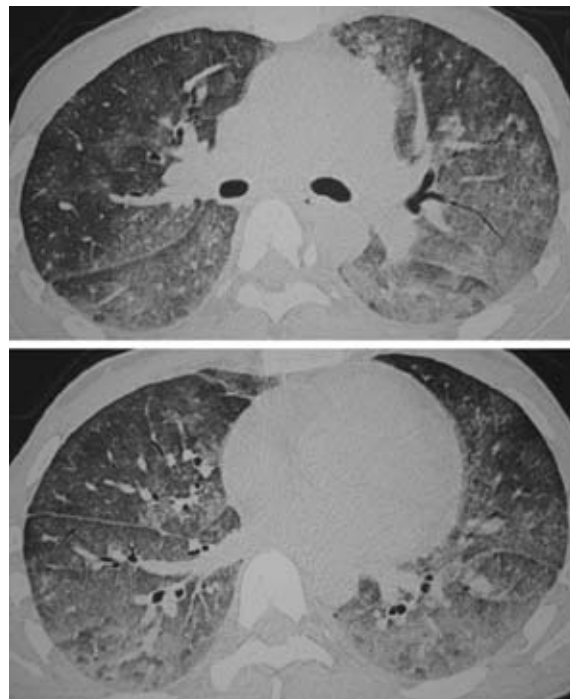


Fig. 2 Chest CT on admission showing diffuse ground-glass opacities in the middle lung fields (upper), and in the lower lung fields (lower).

胞診でヘモジデリン貪食マクロファージを確認した (Fig. 3)。気管支肺胞洗浄液の塗抹、培養検査では抗酸菌を含め有意な細菌は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 4)：胸部単純X線写真で心陰影の拡大は認めず、心臓超音波検査では左室収縮力は良好で

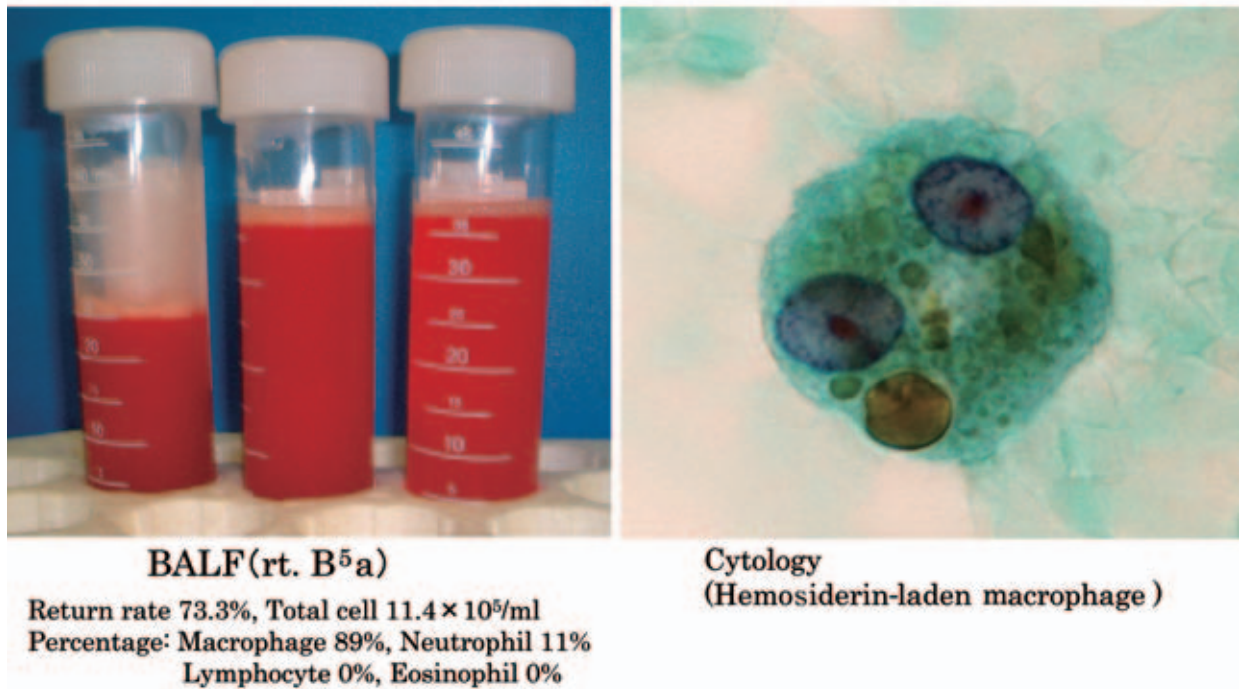


Fig. 3 Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed via right B⁵a, and fresh blood-like fluid was collected. Cytology confirmed hemosiderin-laden macrophages.

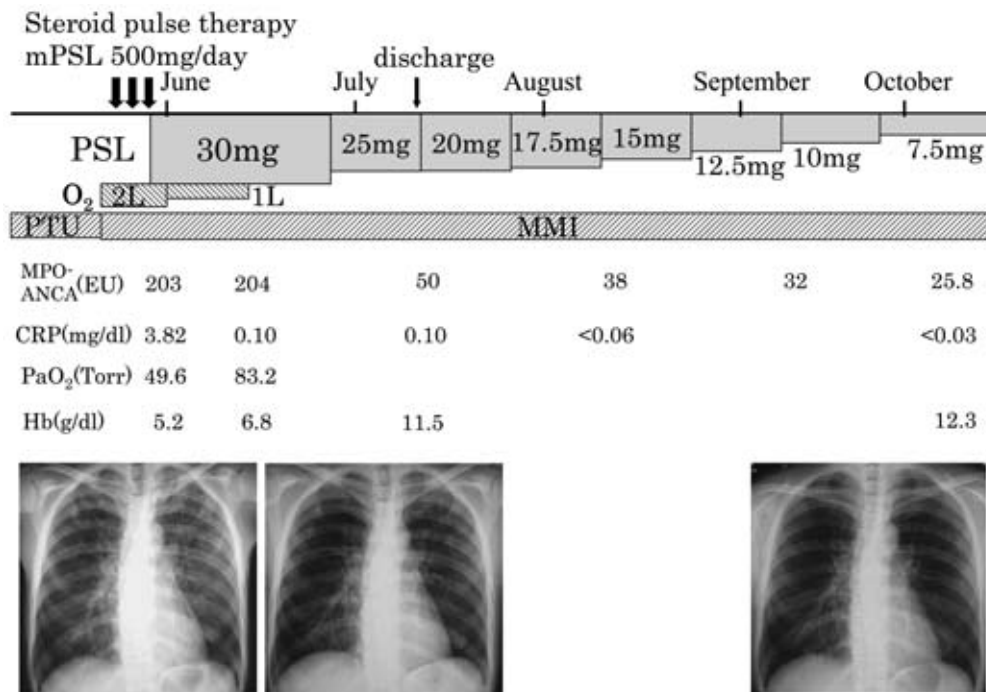


Fig. 4 Clinical course after admission with respect to treatments, laboratory data and chest radiograph. After admission, PTU was immediately discontinued, and methylprednisolone (mPSL) pulse therapy was initiated, followed by oral PSL. After steroid administration, symptoms and chest radiograph findings rapidly improved, but the MPO-ANCA level did not normalize for a long period.

あり、また血中BNP値の有意な上昇も認めなかったため、うっ血性心不全は否定的であった。薬剤性肺障害を疑い、入院後PTU、非ステロイド性抗炎症薬、鉄剤を

中止し、PTUの代わりにMMIを開始した。BALで鮮血の回収液を認めたことからPTUによる肺胞出血を強く疑い、薬剤中止後も低酸素血症が持続するため入院3

Table 2 Clinical characteristics of pulmonary alveolar hemorrhage cases caused by PTU

No.	Age	M/F	Period of taking PTU	Bloody sputum	Pyrexia	Dyspnea	Hb (g/dl)	MPO-ANCA	Respiratory failure	Alveolar infiltrates	Interstitial infiltrates	Nodular lesions or GGO	Treatment			Outcome
													Pulse	PSL	CPA	
1	72	F	2W	+	-	+	11.6	+	+	+	-	-	-	25 mg	-	alive
2	62	M	1Y	+	-	+	7.8	-	-	+	-	-	-	60 mg	+	alive
3	39	F	1Y5M	+	-	-	7.8	N.M.	-	-	-	-	-	-	-	alive
4	44	F	3Y2M	+	+	-	8.3	138 EU	-	+	-	Nodular lesions	-	-	-	alive
5	36	F	3Y	+	-	+	3.0	239 EU	-	+	-	Nodular lesions	-	30 mg	+	alive
6	30	F	2Y6M	+	-	+	4.8	+	-	+	-	-	-	60 mg	+	alive
7	23	F	2W	-	+	-	8.1	+	N.M.	+	+	-	-	+	-	alive
8	71	F	7Y	N.M.	N.M.	-	11.3	39 EU	-	-	+	-	-	40 mg	+	dead
9	62	F	6Y	+	+	+	6.8	392 EU	+	+	-	-	-	60 mg	-	alive
10	48	F	4Y	+	+	+	7.0	406 EU	+	N.M.	N.M.	N.M.	-	30 mg	-	alive
11	66	F	8Y	-	-	-	11.1	217 EU	+	+	-	-	-	-	-	alive
12	50	F	4Y	+	-	-	7.4	116 EU	-	+	-	-	GGO	30 mg	-	alive
13	59	F	5Y	+	-	-	10.3	25 EU	+	+	-	-	GGO	-	-	alive
14	50	F	7Y	+	-	+	6.0	147 EU	+	+	-	-	GGO	60 mg	-	alive
15	12	F	9Y	-	+	+	6.9	\$ 6,663 U/ml	+	+	-	-	-	#8 mg/kg	-	alive
*16	34	F	4Y	-	+	+	5.2	203 EU	+	+	+	GGO	-	30 mg	-	alive

* No.16: our case N.M.: not mentioned \$ normal range < 33 U/ml GGO: Ground-glass opacity PSL: Prednisolone #dose of methylprednisolone CPA: Cyclophosphamide

日目からステロイドパルス療法 (Methylprednisolone 静注 500mg/日を3日間) 行い, 続いてプレドニゾン Prednisolone : PSL 内服 30mg/日を継続した. ステロイド薬投与後は自覚症状, 画像所見, PaO₂は速やかに改善を認めた. 入院1カ月後の時点で胸部CT上, すりガラス像は完全に消失した. PSLは漸減し 25mg/日の内服で退院し, その後は外来通院され, 平成18年2月現在 PSL 内服 5mg/日で明らかな再燃の所見は認めていない. MPO-ANCA は退院後徐々に低下を認めており, 平成18年2月現在 17.9EU である.

考 察

今回著者らは, PTU の内服が原因と考えられる薬剤性肺胞出血および高度の貧血を発症し, PTU の中止, ステロイド薬の投与により速やかに改善した1例を経験した.

PTU による肺胞出血は1992年 Stankus らが初めて報告して以来, 本例も含めて16例の報告がある (Table 2)^{1)~15)}. その報告例をまとめると, PTU は甲状腺機能亢進症の治療薬であるためほとんどが女性であった. PTU 内服開始から発症までの期間は2週から8年と様々であった. 本例では経過中血痰を認めなかったが, 他の報告例ではほぼ全例で血痰を認め, 他に発熱, 咳嗽を多く認めた. 関節痛は本症例を含め6例で報告され, うち4例は呼吸器症状の出現前に認めていた. 関節痛はPTU の一般的な副作用としても知られているが, 本病態においては前駆症状の可能性も考えられた. 胸部単純X線所見は両側に浸潤影, すりガラス陰影をきたした症例が多く, 結節影を伴った症例も散見された. 本症例では上中肺野優位な分布を示したが, 報告例の多くは下肺野優位であった. 9例 (64%) で発症時に呼吸不全を来し, 人工呼吸管理を行った症例も認めている. MPO-ANCA 値の上昇が軽度であるにもかかわらず呼吸不全をきたした症例もあり, MPO-ANCA 値は呼吸不全の重症度を必ずしも反映していないものと考えられた. 本症例ではFDPの上昇を認めたが, これはANCA関連血管炎の病態において, 好中球由来のプロテアーゼやサイトカインが血管内皮の傷害を引き起こし, 線溶系の亢進が起きている可能性が示唆された. 軽度の器質化変化を残す症例を認めるものの, 1例を除き予後は良好で呼吸機能障害を残さずに改善している. 死亡した1例は甲状腺機能が安定せず心房細動による心不全が原因であったと報告されている. 腎炎の程度は軽い傾向があり, 腎不全, 透析導入に至った症例は認めなかった.

PTU の内服により MPO-ANCA が産生され血管炎を引き起こす機序については未だ解明されていない. Haapal らは MPO が甲状腺ペルオキシターゼ (TPO) とア

ミノ酸配列において類似性が非常に高いことから、甲状腺疾患で認められる TPO 抗体との交叉反応である可能性を示唆したが¹⁶⁾、その後 Gilligan らは MPO-ANCA と TPO 抗体との間には抗体価の相関関係は認められなかったと報告している¹⁷⁾。また、感染などで活性化された多核白血球や単球により PTU が硫酸化され、この代謝産物によって MPO 構造が変化して MPO-ANCA が誘導され、さらに好中球から lysosomal enzyme や活性酸素が放出されて血管内皮細胞傷害が起こると推測する報告もみられる¹⁸⁾。

治療開始後の MPO-ANCA 値の推移に関して、本症では徐々に低下しているものの、8 カ月経過しても 17.9 EU と正常化していない。過去の報告においても治療開始後 MPO-ANCA 値が長期間正常化しない症例を認めている。Ricouard らは ANCA 関連血管炎 98 症例の検討にて、発症後の ANCA 値の推移は疾患活動性と相関しないと報告している¹⁹⁾。その理由として Sera らは PTU の内服による MPO-ANCA の陽性化率が無症状であっても 37.5% と高率であり、PTU 投与期間と ANCA 陽性率が相関することを報告しており²⁰⁾、PTU による ANCA 関連血管炎の中には発症前から MPO-ANCA 値が高値であったため正常化しない可能性も考えられる。

本例は以前から軽度の貧血を認め、入院 2 カ月前の Hb は 10.2g/dl であったが、1 週間前には 7.3g/dl、入院時には 5.2g/dl と貧血の進行は急速であった。これまでの報告においても 13 例 (92.9%) で受診時に貧血 (Hb 男性 < 13.5g/dl, 女性 < 11.3g/dl) を認め、うち 2 例で高度の貧血 (Hb 3~5g/dl) を認めた (Table 2)。貧血を認めた症例の多くは経過中に血痰または咯血を認めたが、本例では高度の貧血が急速に進行したにもかかわらず血痰を認めなかったことより、PTU 内服中に貧血を認めた場合、血痰を認めなくても肺胞出血を念頭に置く必要があると思われた。

本例の治療は入院後 PTU 内服を中止し、呼吸不全を呈していたためにステロイド薬の投与を行った。本症の治療方針に関する過去の報告例では PTU の中止以外は一定の見解がなく、ステロイド薬やシクロフォスファミドを使用している症例もある。呼吸不全をきたしても PTU 中止のみで改善したとの報告もあることから必ずしも全例でステロイド薬の適応とはいえないが、重篤な症例ではステロイド薬や免疫抑制薬を考慮すべきであると考えられた。

従来より PTU が原因薬剤として疑われる ANCA 関連血管炎の症例は散見されるが、実際に肺胞出血を確認しえた報告数は少なく、また PTU 投与中には頻度は少ないものの肺胞出血のリスクを常に念頭に置くべきと考え報告した。

尚、本論文の要旨は第 166 回日本呼吸器学会関東地方会で発表した。

引用文献

- 1) Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1595—1596.
- 2) D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1090—1091.
- 3) Romas E, Henderson DR, Kirkham BW. Propylthiouracil therapy: an unusual cause of antineutrophil cytoplasmic antibody associated alveolar hemorrhage. *J Rheumatol* 1995; 22: 803.
- 4) Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, et al. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J* 1997; 10: 1405—1407.
- 5) 藤井亜砂美, 有村義宏, 箕島 忍, 他. プロピルチオウラシル内服中に肺出血を生じたミエロペルオキシターゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 関連血管炎の 1 例. *リウマチ* 1997; 37: 788—793.
- 6) Harper L, Cockwell P, Savage CO. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 455—458.
- 7) Dhillon SS, Singh D, Doe N, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999; 116: 1485—1488.
- 8) Guyton JE, Stiel J, Caterson RJ, et al. Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 13—16.
- 9) 真木山八城, 伊藤 実, 秋山史大, 他. Propylthiouracil 内服中に発症した MPO-ANCA 陽性肺胞出血の 1 例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 201—205.
- 10) 氏原真弓, 石黒洋明, 小玉 肇, 他. 抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎: プロピルチオウラシル (PTU) による 1 例および既報 44 例の検討. *日皮会誌* 2002; 112: 1229—1240.
- 11) Katayama K, Hata C, Kagawa K, et al. Diffuse alveolar hemorrhage associated with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody induced by propylthiouracil therapy. *Respiration* 2002; 69: 473.
- 12) Nakamori Y, Tominaga T, Inoue Y, et al. Propylthiouracil (PTU)-induced vasculitis associated with antineutrophil antibody against myeloperoxi-

- dase (MPO-ANCA). *Intern Med* 2003 ; 42 : 529—533.
- 13) Yamauchi K, Sata M, Machiya J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. *Respirology* 2003 ; 8 : 532—535.
 - 14) 野見山由美, 矢寺和博, 川尻龍典, 他. 肺胞出血と心刺激伝道異常を呈した PTU による MPO-ANCA 陽性血管炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2004 ; 42 : 324—329.
 - 15) Anayansi LP, Donald G, Judy P, et al. Pulmonary capillaritis with hemorrhage due to propylthiouracil therapy in a child. *Pediatric Pulmonology* 2005 ; 39 : 88—92.
 - 16) Haapal AM, Hyoty H, Soppi E, et al. Cross-reactivity between antibodies to thyroid microsomal antigens and myeloperoxidase. *Adv Exp Med Biol* 1993 ; 336 : 81—85.
 - 17) Gilligan HM, Bredy B, Brady HR, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 2231—2241.
 - 18) Waldhauser L, Uetrecht J. Antibodies to myeloperoxidase in propylthiouracil-induced autoimmune disease in the cat. *Toxicology* 1996 ; 114 : 155—162.
 - 19) Ricouard CG, Noel LH, Chaveau D, et al. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 125—136.
 - 20) Sera N, Ashizawa K, Ando T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000 ; 10 : 595—599.

Abstract

A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated pulmonary alveolar hemorrhage caused by propylthiouracil

Masayuki Nakayama, Masashi Bando, Akira Kobayashi, Tatsuya Hosono, Akihiro Tsujita,
Hideaki Yamasawa, Shoji Ohno and Yukihiro Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University Hospital

We reported the case of pulmonary alveolar hemorrhage caused by propylthiouracil (PTU) with severe respiratory failure and anemia, who improved with PTU discontinuance and steroid therapy. A 35-year-old woman presented with pyrexia, shortness of breath, and arthralgia. Her chest radiograph and CT showed diffuse ground-glass opacities, and her arterial blood gas analysis revealed severe respiratory failure. Laboratory results included a hemoglobin level of 5.2 g/dl, and a myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) level of 203 EU (normal range <9.0 EU). As bronchoalveolar lavage (BAL) fluid showed fresh blood-like fluid containing hemosiderin-laden macrophages, pulmonary alveolar hemorrhage was diagnosed. Since she had been taking PTU for 4 years, PTU was immediately discontinued. Steroid pulse therapy was performed, followed by oral prednisolone 30 mg per day, and her symptoms and chest radiograph findings rapidly improved. Based on the time-course changes, MPO-ANCA may have been involved in the development of pulmonary alveolar hemorrhage.