

●症 例

プロピルチオウラシルの投与と関連した好酸球性胸水の1例

石渡 庸夫^a 谷口 優子^a 稲瀬 直彦^b

要旨：症例は55歳，男性．1996年に甲状腺機能亢進症と診断され，以後プロピルチオウラシル（PTU）300 mg/日を15年間で服用していた．2011年4月頃より労作時呼吸困難，左胸部の違和感が出現した．5月に近医を受診し胸部X線で左胸水を指摘され，6月に九段坂病院内科紹介入院となった．胸水は滲出性で，好酸球増多を認めた．原疾患として膠原病，悪性疾患，感染症は否定的であった．甲状腺機能が正常範囲，TSHレセプター抗体陰性よりPTUを漸減，中止した．これにより胸水は減少傾向となり再貯留を認めなかった．以上の経過より，PTUによる好酸球性胸水と診断した．

キーワード：好酸球性胸水，プロピルチオウラシル

Eosinophilic pleural effusion, Propylthiouracil

緒 言

プロピルチオウラシル（propylthiouracil：PTU）は開発から50年以上経過する甲状腺機能亢進症の治療薬で，ヨードのチロシンへの結合を阻害することによって甲状腺ホルモン合成を阻害する．主な副作用として発疹，関節痛，多発性関節炎，無顆粒球症などが知られているが，免疫アレルギー性肝機能障害，血小板減少，ANCA陽性血管炎なども報告されている¹⁾．呼吸器系の副作用はまれだが，間質性肺炎や肺空洞病変の報告があり^{2)~5)}，好酸球性胸水については2例が英文で報告されている⁶⁾⁷⁾．今回，高用量PTUによる治療15年目に好酸球性胸水を発症した症例を経験したので報告する．

症 例

症例：55歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難，左胸部の違和感．

既往歴：40歳時より甲状腺機能亢進症，高血圧，上室性期外収縮，54歳時より甲状腺眼症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙20本/日（20～55歳）．職業は20～40歳 解体業（アスベスト曝露あり），40～50歳 土俵整備，

50歳～ ゴルフ場のコース管理．

現病歴：1996年近医にて甲状腺機能亢進症，高血圧，上室性期外収縮と診断され，PTU（300 mg/日），アムロジピン（amlodipine），プロプラノロール（propranolol），メチルジゴキシン（metildigoxin）が投与された．2011年4月頃から労作時呼吸困難と左胸部の違和感が出現した．5月に近医受診したところ胸部X線写真にて左胸水を指摘され，6月に精査加療目的で九段坂病院内科へ紹介入院となった．

入院時現症：身長158.0 cm，体重66.0 kg，体温36.5℃，脈拍68回/min・整，血圧139/84 mmHg，貧血，黄疸なく，口腔・頸部に異常なし．表在リンパ節は触知しない．胸部では心雑音なし，左下肺野の肺胞呼吸音が減弱．腹部に異常なく，ばち指なし．神経学的所見に特記すべきことなし．

入院時検査成績（Table 1）：白血球5,940/μl，好酸球軽度増多（7.5%），CRPは陰性だった．IgE 520 IU/mlと高値を認めた．RA，抗核抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCAは陰性で，腫瘍マーカー（CEA，CYFRA，ProGRP），甲状腺機能（FT3，FT4）は正常範囲，TSHレセプター抗体は陰性だった．動脈血ガス分析でPaO₂ 93.5 Torrと良好であった．

胸部X線写真（Fig. 1）では左胸水を中等量認めた．また，胸部CT（Fig. 2A）では左胸水，両側下肺背側胸膜の肥厚を認めた．

入院後経過：入院第1病日に左胸腔穿刺および経皮的胸膜生検を行った．胸水の性状は暗赤色透明で，TP 4.7 g/ml，LDH 470 IU/Lの滲出性胸水であり，ADA 30.0 U/L，ヒアルロン酸 15,700 ng/ml，細胞診はClass I，細

連絡先：石渡 庸夫

〒102-0074 東京都千代田区九段南 2-1-39

^a九段坂病院内科

^b東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: gaucho@mvf.biglobe.ne.jp)

(Received 22 Nov 2012/Accepted 7 Mar 2013)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Pleural effusion	
WBC	5,940/ μ l	CRP	0.23 mg/dl	TP	4.7 g/ml
Neut	62.1%	ANA	4	LDH	470 IU/L
Lym	20.1%	RF IgG	(-)	ADA	30 U/L
Mo	8.5%	MPO-ANCA	1.3 U/ml	Hyaluronic acid	15.7 mg/L
Eos	7.5%	IgE	520 IU/ml		
Ba	1.8%			Eosinophil	21.0%
RBC	497×10^4 / μ l	Tumor marker		Lymphocyte	76.0%
Hb	15 g/dl	CEA	2.7 ng/ml		
Ht	44.9%	CYFRA	1.5 ng/ml	BALF (lt.B ^b)	
Plt	34.2×10^4 / μ l			Recovery	49/150 ml
		Blood gas analysis (room air)		Cell count	3.0×10^5 /ml
		pH	7.412	Macrophage	73.0%
Biochemistry		PaCO ₂	40.8 Torr	Eosinophil	7.0%
TP	7.3 g/dl	PaO ₂	93.5 Torr	Lymphocyte	16.0%
Alb	4.3 g/dl	HCO ₃ ⁻	25.4 Torr	Neutrophil	4.0%
A/G	1.4			CD4/8	1.2
BUN	9 mg/dl				
AST	22 IU/L				
ALT	34 IU/L				
LDH	176 IU/L				



Fig. 1 Chest X-ray on admission shows left pleural effusion.

胞数は 3.70×10^6 /ml で好酸球 21%, リンパ球 76% だった (Table 1). 細菌学的には一般細菌培養, 抗酸菌塗沫, 結核菌 PCR, 抗酸菌培養のすべてが陰性だった. 生検組織では, 胸膜の線維化が密で一部硝子化に至っている部分もあった. 胸膜表面およびその直下に巣状にわずかな炎症細胞浸潤とヘモジデリン沈着を認めたが, アスベスト小体は認めなかった.

入院第 8 病日に気管支鏡検査を行ったが, 左底区入口部気管支に胸水による圧排と思われる軽度の変形を認めるのみだった. 左 B^bにて気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い, 49 ml (回収率 33%) の BAL 液を回収したが,

色調は淡赤色であった. BAL 液の細胞数は 3.0×10^5 /ml, 組織球 73%, 好酸球 7%, リンパ球 16%, CD4/CD8 比 1.2 であった. 左 S⁸, S⁵にて経気管支肺生検 (TBLB) を行ったが, 組織間隙の浮腫と軽度の炎症細胞浸潤を認めた.

検査所見より, 膠原病, 結核を含めた感染症, 悪性疾患などの関与は否定的だった. アスベスト曝露歴と胸部 CT にて両側胸膜肥厚を認めたことより胸膜中皮腫と, PTU の長期高用量投与の経過より薬剤性好酸球性胸膜炎の可能性を考えた. 入院時検査にて甲状腺機能が正常範囲, TSH レセプター抗体陰性であったことより入院第 8 病日より PTU の漸減を開始し, 第 13 病日に退院となった. 胸水は徐々に減量傾向となったが, 過去のアスベスト曝露歴から胸膜中皮腫の鑑別が必要と考え, 8 月に PET および 9 月に胸腔鏡下胸膜生検を行った. PET (Fig. 3) では左胸膜肥厚部位に FDG 集積 (SUV_{max} 2.7) を軽度認めたが, 積極的に悪性胸膜皮腫を疑う所見はなかった. 胸膜生検組織 (Fig. 4) においては, 一部硝子化を伴う密な膠原線維増生を認め, 線維組織内の細胞成分はおおむね少ないが, 紡錘形の線維芽細胞様細胞と軽度~中等度の炎症細胞浸潤, 少数の毛細血管がみられた. 紡錘形細胞は境界明瞭な層構造を有しており, 組織所見からは慢性胸膜炎と診断された.

約 5 ヶ月の経過で PTU を漸減し中止したが, 胸水はほぼ消失し再貯留を認めなかった (Fig. 2B). なお, PTU 中止 2 ヶ月後には白血球 5,650/ μ l, 好酸球 3.8% と正常範囲になった. 臨床経過と他疾患が否定的だったことより, PTU による好酸球性胸水と診断した.

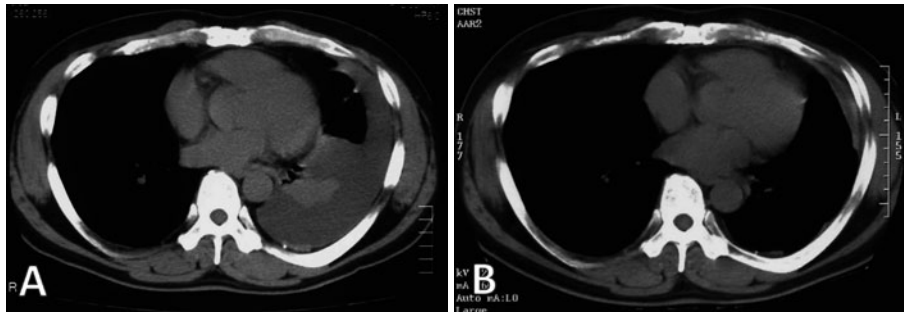


Fig. 2 (A) Chest CT scan on admission shows left pleural effusion and slight pleural thickening in both lungs. (B) Chest CT scan 10 months after PTU was stopped shows left slight encysted effusion.

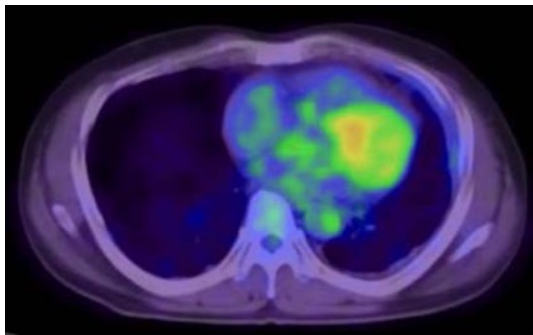


Fig. 3 PET scan shows a slight FDG concentration in both pleurals, which does not suggest a malignant mesothelioma.

考 察

好酸球性胸水は胸水中の白血球に対する好酸球の割合が10%以上を占める胸水と定義されるが、その頻度は滲出性胸水中の5~8%とされている^{8)~10)}。特発性が25%以上で、原疾患としては石綿肺、寄生虫感染、結核、好酸球性肺炎、悪性疾患、薬剤性、肺血栓塞栓症、頻回の胸腔穿刺などが知られている¹¹⁾¹²⁾。また、薬剤性好酸球性胸水については、PTU、ダントロレン (dantrolene)、フルオキセチン (fluoxetine)、イミダプリル (imidapril)、バルプロ酸 (valproic acid)、グリクラジド (gliclazide)、イソトレチノイン (isotretinoin)、ワルファリン (warfarin) によるものが報告されている^{6)13)~20)}。本例は臨床経過および検査所見より他の原疾患は除外され、PTUの投与と関連した好酸球性胸水と診断した。

薬剤性好酸球性胸水の症状は胸痛や呼吸困難が主体であることが多く、咳嗽、微熱はまれに認められるのみである。本例においても胸部違和感と体動時呼吸困難のみであった。薬剤開始から発症までの期間はさまざまだが、一般的には数週間~数ヶ月間が多い。これまでの報告で

の最長投与期間は12年で、原因薬剤はダントロレンだった¹³⁾。これまでに英文で報告されたPTUによる好酸球性胸水の2症例の投与期間は3週と11年であったが⁶⁾⁷⁾、本例では15年であった。薬剤性好酸球性胸水が10年以上の薬剤使用期間を経て発症する機序については十分に解明されていない。薬剤がアジュバントとして作用するなどの機序も想定されるが、これを支持する報告はなく病態解明は今後の課題と思われる。いずれにしても、長年にわたり投与された場合でも薬剤性好酸球性胸水をきたす可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

薬剤性好酸球性胸水では、原因薬剤中止によって数週間~数ヶ月の経過で改善するのが一般的であるが、ステロイド薬の投与が有効であったという報告もある⁷⁾¹⁴⁾。たとえばPTU中止後3ヶ月の経過で症状が改善した例や⁶⁾、PTU中止6週後においても胸水の減少傾向がなく、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 0.5 mg/kg/dayの10日間投与により胸水の消失が得られた例が報告されている⁷⁾。本例においてはPTUを漸減することによって胸水は減少傾向となり、中止後は再貯留を認めなかったことよりステロイド薬の投与を要さなかった。一方、入院安静などによる自然寛解の可能性も想定されるが、本例はPTU漸減開始後に数日で退院となり、仕事を含めて日常生活を送りながら胸水の減量を認めたことから、その可能性は低いと考えられる。

好酸球炎症病変をきたしやすい背景、たとえば発症前より末梢血好酸球増多あるいはIgE増加が存在したか興味をもたれるところであるが、本例では不明である。入院時に白血球5,900/ μ l (好酸球7.5%)と軽度の好酸球増多を示したが、PTU中止2ヶ月後には白血球は5,650/ μ l (好酸球3.8%)と正常範囲になっており、PTU投与前に好酸球増多が存在したとは考えにくい。ちなみに、他のPTUによる好酸球性胸水の報告⁶⁾⁷⁾においては末梢血好酸球の増多を認めなかった。

今回、PTUによる治療15年目に好酸球性胸水を発症

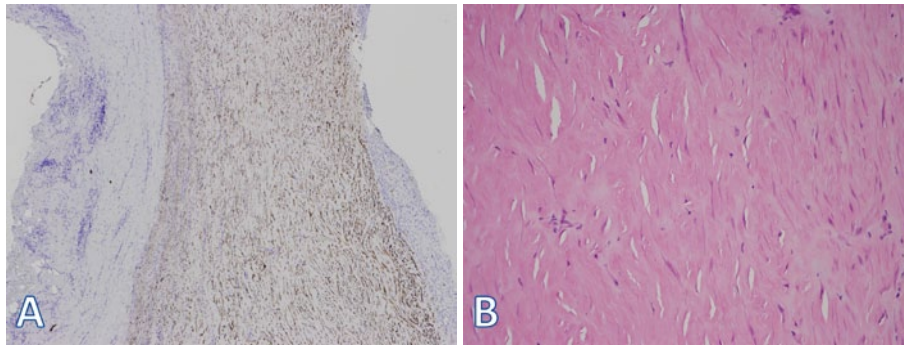


Fig. 4 (A) Dense proliferation of spindle fibroblasts with AE1 and AE3 positive (AE1 and AE3, $\times 15$). (B) Spindle fibroblasts with few inflammation cells (hematoxylin-eosin stain, $\times 100$).

した症例を経験した。胸水の鑑別において薬剤性胸膜炎が見落とされることは少なくないが、長期使用中のものを含めて薬剤が胸水の原因となりうることを考慮すべきと思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
- 2) Miyazono K, Okazaki T, Uchida S, et al. Propylthiouracil-induced diffuse interstitial pneumonitis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1764-5.
- 3) Ohwada R, Kato K, Ohmori K, et al. A man with interstitial pneumonia due to propylthiouracil. *Intern Med* 2003; 42: 1026-30.
- 4) Yeon LJ, Jin-Haeng C, Joo LY, et al. Propylthiouracil-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Chest* 2011; 139: 687-90.
- 5) Cassorla FG, Finegold DN, Parks JS, et al. Vasculitis, pulmonary cavitation, and anemia during anti-thyroid drug therapy. *Am J Dis Child* 1983; 137: 118-22.
- 6) Middleton KL, Santella R, Couser JI Jr. Eosinophilic pleuritis due to propylthiouracil. *Chest* 1993; 103: 955-6.
- 7) Sen N, Ermis H, Karatasli M, et al. Propylthiouracil-associated eosinophilic pleural effusion: A case report. *Respiration* 2007; 74: 703-5.
- 8) Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. *Chest* 1996; 110: 1271-4.
- 9) Kuhn M, Fitting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid pleural eosinophilia. *Chest* 1989; 96: 992-4.
- 10) Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
- 11) Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 254-60.
- 12) Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordeo-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166-9.
- 13) Mahoney JM, Bachtel MD. Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 587-9.
- 14) Felz MW, Haviland-Foley DJ. Eosinophilic pleural effusion due to dantrolene: resolution with steroid therapy. *South Med J* 2001; 94: 502-4.
- 15) Behnia M, Dowdeswell I, Vakili S. Pleural fluid and serum eosinophilia: association with fluoxetine hydrochloride. *South Med J* 2000; 93: 611-3.
- 16) Yoshida H, Hasegawa R, Hayashi H, et al. Imidapril-induced eosinophilic pleurisy: case report and review of the literature. *Respiration* 2005; 72: 423-6.
- 17) Kravetz JD, Federman DG. Valproic acid-induced eosinophilic pleural effusion. *South Med J* 2003; 96: 803-6.
- 18) Tzanakis N, Bouros D, Siafakas N. Eosinophilic pleural effusion due to gliclazide. *Respir Med* 2000; 94: 94.
- 19) Bunber CB, Sheron N, Maurice PD, et al. Isotretinoin and eosinophilic pleural effusion. *Lancet* 1989; 1: 435-6.
- 20) Kuwahara T, Hamada M, Inoue Y, et al. Warfarin-induced eosinophilic pleurisy. *Intern Med* 1995; 34: 794-6.

Abstract**Eosinophilic pleural effusion resulting from propylthiouracil**Nobuo Ishiwata^a, Yuko Taniguchi^a and Naohiko Inase^b^aInternal Medicine, Kudanzaka Hospital^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

A 55-year-old man was admitted to our hospital with a complaint of slight left chest pain and dyspnea on effort of 2 months duration. He had had Basedow's disease, which had been treated with high-dose (300 mg daily) propylthiouracil (PTU) for 15 years. Chest X-ray on admission showed left moderate pleural effusion, and thoracentesis revealed eosinophilic pleural effusion (EPE). After normalization of the thyroid hormone and the anti-TSH receptor antibody had been confirmed, PTU was decreased gradually and discontinued. Since then, pleural effusion has disappeared without recurrence. We conclude that in this case, EPE was induced by a long-term use of PTU.