

Title	Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease
Author(s)	安田, 紀恵
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72519
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安田 紀恵

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 木 蘭 東 一
	副 査	大阪大学教授 下 村 伊 一 郎
	副 査	大阪大学教授 竹 原 敏 郎

論文審査の結果の要旨

バセドウ病は小児の甲状腺機能亢進症の大部分を占める疾患で、治療の第一選択は抗甲状腺薬（メチマゾール以下MMIまたはプロピルチオウラシル）である。MMIは多くの患者で有効だが、重大な副作用との関連が報告されており、近年初期投与量を減らす傾向にある。しかし小児においては初期投与量と副作用に関する報告は少ない。そこで、過去35年間に当院で加療した小児期発症バセドウ病患者の診療記録を用いて、MMI初期投与量と副作用との関連について検討した。MMI初期投与量を低用量群と高用量群に分けて比較検討したところ、副作用は高用量群で有意に多く、高用量群でより多様な副作用を認めたが、好中球減少と発疹については両群でみられた。現在では、小児においても低用量MMIが推奨されており、今後副作用の減少が期待されるが、好中球減少と発疹については投与量と関係なく発症する可能性があるため注意すべきである。また、MMIによる副作用は治療開始後3ヶ月以内に多くが発現するが、好中球減少については治療開始後数年で発症した例もあるため、治療期間に関係なく常に注意が必要である。小児期のMMI投与量と副作用に関する報告は少なく、貴重で重要な臨床研究であり、学位に値するものと認める。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	安田 紀恵
論文題名 Title	Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease (小児期発症バセドウ病における抗甲状腺薬の用量と副作用との関連について)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>バセドウ病は小児の甲状腺機能亢進症の大部分を占める疾患で、治療の第一選択は抗甲状腺薬(メチマゾール以下MMIまたはプロピルチオウラシル以下PTU)による治療である。MMIは多くの患者で有効な治療薬だが、重大な副作用との関連が報告されており、初期投与量を減らす傾向にある。しかしながら、小児においてはMMI初期投与量と副作用に関する報告は少ない。そこで我々は、小児期発症バセドウ病患者における抗甲状腺薬(Antithyroid drug以下ATD)の初期投与量と副作用との関連について検討することを目的として研究を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>1979年2月から2014年10月までに当院で加療した15歳未満発症のバセドウ病患者56名の診療記録を用いて後方視的に検討した。性別は男性が11例、女性が45例で、診断時年齢は2-15歳(中央値11歳)、観察期間は1ヶ月から34.5年(中央値9.1年)であった。基礎疾患を12例21.4%に認め、その内訳は染色体異常が2例、自己免疫疾患が4例、心疾患が3例、その他が6例であった。甲状腺疾患の家族歴を20例35.7%に認め、そのうちバセドウ病の家族歴を持つものが13例23.2%であった。診断時の血清free T4値は、5ng/dl未満の軽症例が22例、5から7ng/dlの中等症例が17例、7ng/dl以上の重症例が9例、不明が1例で、血清total T4値を測定していた7例については今回の検討から除外した。診断契機は甲状腺腫大が最も多く28例、ついで甲状腺中毒症所見が21例、眼球突出が6例、偶然血液検査で発見されたものが1例であり、甲状腺中毒症所見を示した21例中2例で甲状腺クリーゼを認めた。56名全ての患者が抗甲状腺薬で治療を開始されており、MMIで治療を開始されたものが52例、PTUで開始されたものが4例であった。観察期間中に抗甲状腺薬による治療を中止できた症例は15例で、甲状腺全摘術を施行された症例が5例であった。</p> <p>次に、抗甲状腺薬による副作用についての結果を示す。MMIで治療を開始された52例のうち20例で副作用を認め、それによりPTUへ変更されたものが12例であった。その内訳は、多関節炎が5例、発疹が4例、好中球減少症が3例であった。PTUへ変更後も副作用を認めた例が4例あり、それぞれANCA関連血管炎、ANCA関連糸球体腎炎、肝障害、発疹を認めた。MMIによる副作用の発現は治療開始後3ヶ月以内が8割を占めたが、治療開始5年後に発疹を1例、治療開始1年後、9年後、11年後に好中球減少症をそれぞれ1例ずつ認めた。</p> <p>次に、MMI初期投与量による副作用を比較した結果を示す。本研究においては、MMI初期投与量が0.7mg/kg/day未満を低用量群、0.7mg/kg/day以上あるいは30mg/day以上のものを高用量群とした。MMIで治療を開始した52名のうち、20名は低用量、32名は高用量で治療を開始されていた。副作用は低用量群では好中球減少症が3例、発疹が1例で、高用量群では発疹および関節炎が5例、発疹が5例、好中球減少症が2例、肝障害が2例、関節炎が1例、高CPK血症が1例であった。低用量群は20%、高用量群は50%の症例で副作用を認めており、高用量群で有意に多い結果となった(p=0.031)。また、高用量群でより多様な副作用を認めたが、好中球減少症と発疹については両群でみられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>小児においては2008年に日本小児科内分泌学会から出されたガイドラインにより、低用量MMIによる治療が推奨されて以降、副作用の発現が減少することが期待されるが、好中球減少症と発疹についてはMMIの投与量と関係なく発症する可能性があるため注意すべきであると考えられた。また、MMIによる副作用は治療開始後3ヶ月以内に多くが発現するが、無顆粒球症については治療開始後数年で発症した例もあるため、治療期間に関係なく常に注意が必要であると考えられた。</p>	