

症 例 報 告

出血および血小板減少をきたしたリファンピシン使用の1例

小林 宏 行・北 本 治

杏林大学医学部内科学教室

由 利 吉 郎・古 田 寿 次

安 部 胤 一・岡 田 昊 昌

聖ヨハネ会桜町病院

受付 昭和 48 年 2 月 6 日

A CASE REPORT—RIFAMPICIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA*

Hiroyuki KOBAYASHI, Osamu KITAMOTO, Yoshiro YURI,
Hisaji FURUTA, Taneichi ABE and Hiromasa OKADA

(Received for publication February 6, 1973)

A case who developed acute thrombocytopenia with gingival bleeding following an intermittent administration of high dose of rifampicin is reported.

The patient, a 53-year-old Japanese woman, was diagnosed in 1940 as pulmonary tuberculosis. Since 1956 she had received therapy with various combinations of streptomycin, sodium paraaminosalicylate, isoniazid, kanamycin, viomycin, ethionamide and ethambutol without any toxicity and hypersensitivity. Acid fast bacilli had been found on direct examination of her sputum, and cultures for mycobacterium tuberculosis had been positive.

From April 1971 the regimen was changed to ethambutol 1.0g plus isoniazid 500mg daily plus kanamycin 2.0g plus rifampicin 900mg twice weekly. In August 1971, after four months of the therapy, she complained of gingival bleeding and spots of skin.

The numerous small petechiae were generally seen on skin. There were no hepatosplenomegaly and no other relevant physical findings. The platelets were 60,000/cu.mm, and total white cell count 6,100/cu.mm, and red cell morphology was normal. Rifampicin and other drugs were discontinued. Two days after the discontinuation of the drugs, the purpuric eruptions faded and after two weeks the platelet count returned to normal.

After four weeks, 450mg of rifampicin was readministered, and three hours later the platelet count dropped from 260,000/cu.mm to 4,100/cu.mm and at 27 hours later to 1,800/cu.mm. At fourth day, the platelet count began to rise and reached to 200,000/cu.mm at five days after the readministration. After three months she became well with platelets of 360,000/cu.mm.

* From the Department of Internal Medicine, Medical Faculty, University of Kyorin, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka City, Tokyo 181 Japan.

まえがき

リファンピシン [3(4-methyl-piperazinil-iminomethyl)rifamycin SV], 以下 RFP, は有効な抗結核剤の一つであり, その顕著な治療効果が広く認められている。

一方, その副作用として, 肝障害, 胃腸障害, 発熱, 発疹等が報告されているが, 重篤な症例はきわめて少ないとされている。

著者らは, 最近, RFP 服用中に突然発生した全身の出血斑, 歯齦出血および血小板減少をきたした症例を経験した。

本剤によるかかる現象は, すでに Farga らにより警告されているが, 本邦においては, 本症例は学会報告された(第80回日結関東支部学会)最初の1例と考えられる。

そこで, ここにその臨床所見を記載するとともに, 発現機序に関して若干の考察を試みたい。

症 例

患者: 53歳, 家婦, 家族歴・既往歴とも特記すべきことなく, とくに薬剤による副作用はなかつたという。

主訴: 咳嗽および喀痰

現病歴: 昭和15年, 22歳のとき肺結核と診断され以後家庭療養。昭和25年より45年1月まで某医により抗結核剤の治療を受けていたが, この間とくに副作用はなかつたという。45年1月, 54歳, 桜町病院入院。

入院時所見: 体格中等度, 栄養良, 脛結膜に貧血なく

球結膜に黄疸を認めなかつた。頸部リンパ腺はとくに腫脹なく, 胸部両側上部の呼吸音は粗で, 左側に湿性ラ音を聴取した。心濁音界, 心音ともに正常, 腹部は柔, 圧痛なく, 肝・脾ともに触知せず, 四肢に病的所見を認めなかつた。

入院時検査所見: 胸部X線像において, 両側上肺野に硬化壁空洞を有する線維乾酪型病変を認めた。喀痰中結核菌は鏡検上ガフキー3号, 培養陽性冊, SM, PAS, INHにそれぞれ完全耐性を示した。血沈値 58 mm/1時間, 末梢血ヘモグロビン 12.8 g/dl, 赤血球 457万, 白血球 9,300, 好酸球 3%, 好中球 62%, リンパ球 29%, 単核球 6%, また心電図, 尿, 肝機能等の諸検査に異常はみられなかつた。

入院後経過 (図)

活動性肺結核の診断のもとに, KM 2.0 g/週 2回 + EB 1.0 g/日 + INH 0.4 g/日 + TH 0.5 g/日の併用療法が施行された。46年4月(入院後1年4ヵ月), 喀痰中結核菌なお陽性のため, TH にかえて RFP 900 mg が週2回間欠投与された。RFP 服用後, 喀痰量は著明に減少し, 翌月より排菌は陰性化した。

46年8月17日, RFP 服用4ヵ月後, 突然歯齦出血(写真1), 注射部位の出血斑(写真2), 全身皮膚の点状出血斑(写真3, 4)が出現し, 末梢血小板数は 8×10^4 (Fonio 間接法)と算定された。ここにおいて, 抗結核剤, ことに RFP の副作用を考慮し, これらの投与を中止した。

副作用発現後の経過

歯齦出血は抗結核剤中止2日後に止血し, 全身の点状出血斑は約2週間後に消退した。以下, 血液所見を中心

Fig. Clinical Courses of the Patient

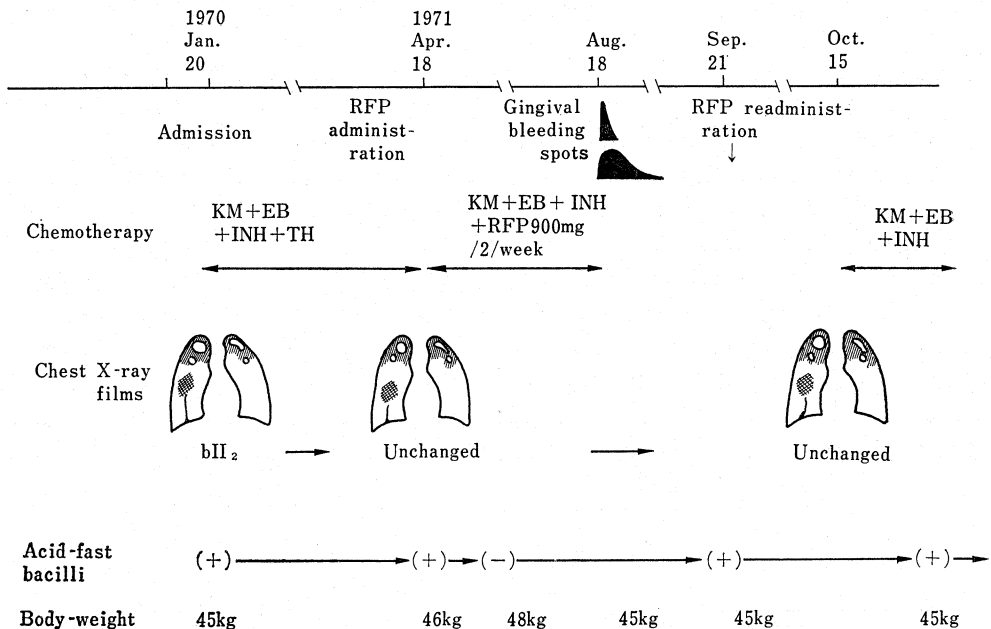


Photo. 1. Gingival Bleeding

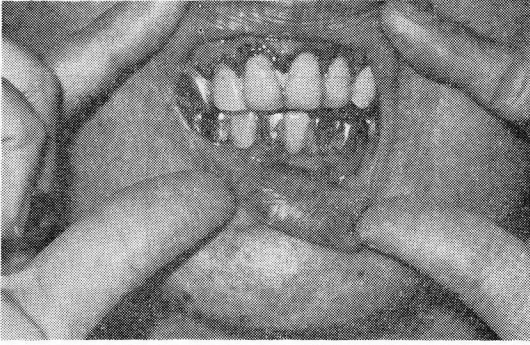


Photo. 2. Ecchymosis after Kanamycin Injection

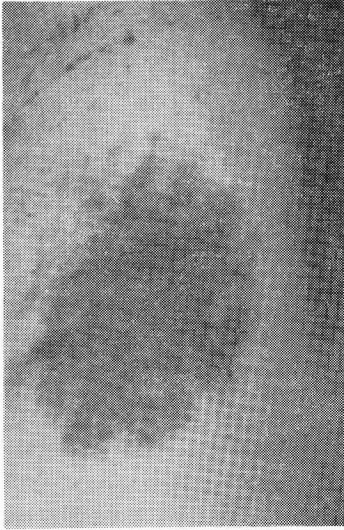


Photo. 3. Petechiae (2~8 mm. in Diameter) on Skin

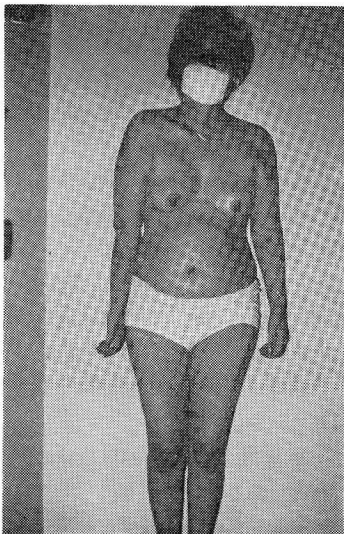


Photo. 4. Petechiae (2~8 mm. in Diameter) on Skin



に経過を記す。

末梢血所見(表1):赤血球数,白血球数,白血球像,ヘマトクリット値,血色素量等は経過全般を通じ異常所見を呈さなかつた。

血小板数はRFP中止3日後まで急激に減少し(5×10^4),10日後まで低い値が示されたが,14日後(26×10^4)正常に復した。この間,出血時間2~4分ではほぼ正常,凝固時間は10~12分と軽度の延長がみられた。

9月21日(副作用発現4週後),これら末梢血所見の回復をみとどけ,RFP 450 mgが再投与された。血小板数は,服用3時間後 4.1×10^4 ,9時間後 2.3×10^4 ,28時間後 1.8×10^4 ,33時間後 2.3×10^4 ,48時間後 2.8×10^4 と著明に減少し,これらがRFP内服により発現したものであるとの確認を得た。5日後,血小板数は 13.9×10^4 と回復への徴を示し,以後 $17 \sim 20 \times 10^4$ の値を維持している。

骨髓所見の変化(表2):全般を通じ,赤芽球系はほぼ正常,白血球系は8月26日および9月23日,すなわち副作用発現直後および再投与直後の標本で軽度の成熟障害を示すほか,有意な異常所見はみられなかつた。

一方,巨核球は,森田氏の方法²⁾によつてこれを分類すると,副作用発現直後の標本において裸核が30%と増加し,かつ血小板産生のみられないO型が50%に示された。しかしながら,これらの所見は再投与前の標本(9月20日)でやや抑制的ではあるが,ほぼ正常像に近づいた。

再投与後,再びO型が66%と増加し,すなわち血小板産生能の低下した標本が得られた。10月7日,テスト17日後の標本でII・III・IV型の和は42%と増加し,とくにIII・IV型の増加が顕著で,血小板産生の旺盛な所見が得られた。最終の標本は,ほぼ正常の骨髓巨核球像を示し,安定した所見がみられた。

Table 1. Findings of Routine Blood Studies

Date	Red blood cell	White blood cell	Platelet	Bleed. time (minute)	Coag. time (minute)	Pro-thrombi time(sec.)
Apr. 4	457×10 ⁴	9300				
May 10. RFP900mg/2/week	498	5600				
Jun. 3. "	493	6900				
Aug. 1. "	489	5900				
Aug. 18. Gingival bleed. and spots	483	6100	6×10 ⁴	4.00	10.00	
Aug. 20. Bleeding (-)	455	8200	5	4.00	10.00	14.0
Aug. 28	448	8200	6	2.00	11.30	14.0
Sep. 2. Spots faded	447	7300	26	2.00	12.30	16.0
Sep. 9.	460	8000	27	2.00	9.30	20.5
Sep. 20.	453	8600	26	2.30	8.30	
Sep. 21. Readomistration of RFP450mg						
After 3 hours	457	6800	4.1	2.30	9.30	20.0
After 9 hours	456	9500	2.3	2.30	9.30	
Sep. 22. After 27 hours	455	6700	1.8			
After 33 hours	449	5900	2.3	2.30	8.30	20.0
Sep. 23. After 51 hours	475	6700	2.9			
Sep. 25	451	5800	13.9	2.00	6.00	18.0
Sep. 27	452	7600	20			
Sep. 29	458	8500	16	2.00	7.00	
Oct. 8	476	6300	14			
Nov. 9	553	7200	17	2.30	10.00	22.0
Dec. 28	538	8200	36	2.30	11.00	17.6
May 30. After 8 months	447	7900	28	3.30	9.30	11.2

Table 2. Megakaryocytes in Bone Marrow Smears (%)

Date	0	I	II	III	IV	Naked nucleus	Mitosis
Aug. 26	50	17	3	0	0	30	0
Sep. 20	36	29	22	7	4	2	0
Sep. 23	66	22	2	0	0	10	0
Oct. 7	26	22	20	17	5	10	0
Nov. 8	39	31	16	2	2	10	0

考 案

RFP の抗結核作用については、すでに数多くの実験的あるいは臨床的成績が得られており、その有効性が広く認められている。

一方、本剤の副作用に関しては、肝障害、発熱・発疹、胃腸障害等が主として報告されており、これらを文献的に^{9)~11)}整理すると、計 546 例のうち、それぞれ 3.5%、1.1%、8.2% であり、特に投与中止にいたるがごとき激しい副作用はきわめて少ない (4.4%)。

以上の成績は本邦における代表的成績の集計であるが、血小板減少にまつわる本剤の副作用に関しては記載されていない。

今日報告した症例は、RFP 再投与により血小板減少

が再現された例であり、RFP が本現象の引き金になつたことは疑う余地も少ないと考えられる。

森田²⁾⁹⁾によれば若年健康者の巨核球の分類別平均は、O型(血小板産生のみられないもの) 38.6%、I型(産生 10 コ未満) 24.3%、II型(10 コ以上中等度の血小板産生のみられるもの) 26.7%、III型(産生がより旺盛なもの) 7.1%、IV型(最も旺盛な血小板産生が示されるもの) 1.8%、裸核 1.4%、核分割像を呈するもの 0~1% としている。そして上記のうち旺盛な血小板生成像を呈する II・III および IV 型の和は平均 36.1% であるという。

以上の点よりみると、本症例の副作用発現直後および再投与直後の骨髓巨核球分割像は血小板生成の旺盛な巨核球の著明な減少であり、これに基いて末梢血の血小板減少が発現したものと考えられる。再投与後 17 日目にみられる II・III・IV 型の増加 (42%) は血小板生成の旺盛な状態を示すものであろう。最終の骨髓像は、巨核球像のみでなく、赤芽球系および白血球系をも含めて安定した像が得られている。

以上より、本症例は、RFP が巨核球の血小板生成障害を招来した例であるといえよう。

一般に、薬剤投与と血小板減少との関連は、Weinre-

ich¹⁰⁾, Horowitz¹¹⁾ によると、多くの薬剤を同時に投与することにより発生するとされている。

RFP によるこの種の副作用は Farga¹⁾ によりまず報告され、Blajchman¹²⁾ はこの現象を免疫学的立場からとり扱い、さらに Graham¹³⁾ は本剤の大量投与 (1,200 mg) との関連を指摘している。すなわち、いずれもが、RFP 投与により正常赤血球と血小板に補体結合可能な抗体が患者血清中に生じ、いわゆる免疫性血小板減少症を発生すると述べている。

Miescher¹⁴⁾, Schlaman¹⁵⁾ らは、その機序について、薬剤 (RFP) は血漿高分子蛋白に結合し、抗体の産生をうながし、しかる後、この抗体が RFP とともに可溶性複合体を形成する。この複合体は非特異的に血小板膜に吸収され、そこで血小板損傷をもたらす補体に結合し血小板減少症が発生すると説明している。

また、Ackroyd によると、薬剤は血小板蛋白にゆつくり結合し、薬剤-血小板複合体に作用し、そこで血小板損傷はさらに大きくなるともいわれている。Blajchman¹²⁾ は抗 RFP 抗体は免疫グロブリンの IgM、および IgG 両者にあることを指摘している。また、Graham¹³⁾ は RFP に対する抗体が血中に検出された例は有意をもつて副作用の発現率が高く、本剤による血小板減少は免疫的作用に基くものであることが推測されよう。

残念ながら、本症例に対するかかる基礎的検索は全くなされていないが、再投与後急激に血小板減少が発現したことからみて、中毒というよりもむしろ免疫的作用にその機序が考えられるようである。

あとがき

RFP 950 mg 週2回服用により、4ヵ月後歯齦出血および全身の点状出血斑をともなう血小板減少症を併発した1例について報告した。

RFP は有効な抗結核剤の一つであるが、これら副作用を十分留意して使用すべきであると考ええる。

(本論文の要旨は第80回日本結核病学会関東支部学会で由利が報告した。)

文 献

- 1) Farga, V.: Personal communication, 1970.
- 2) 森田久男: 血液学討議会報告, 5: 298, 1953.
- 3) 五味二郎 他: 結核, 45: 227, 1970.
- 4) 堂野前維摩郷 他: 結核, 45: 257, 1970.
- 5) 山本正彦 他: 結核, 46: 259, 1971.
- 6) 堂野前維摩郷 他: 結核, 46: 371, 1971.
- 7) 自治体病院協議会: 結核, 46: 423, 1971.
- 8) 馬場治賢 他: 結核, 46: 481, 1971.
- 9) 森田久男 他: 日血会誌, 32: 1, 7, 1969.
- 10) Weinreich, J.: Therapiewoche, 48: 2402, 1969.
- 11) Horowitz, H.I. et al.: Seminars in Haematology, 2: 287, 1965.
- 12) Blajchman, M. A. et al.: Brit. med. J., 3: 24, 1970.
- 13) Graham, P. et al.: Brit. med. J., 2: 343, 1971.
- 14) Miescher, P. et al.: Schweiz. med. Wochenschrif., 82, 1279, 1952.
- 15) Schulman, N.R.: Anal. Int. Med., 60: 506, 1964.