

症例報告

RFP 投与による急性腎不全と INH 併用時の肝障害について

杉山 幸比古・工藤 翔二

北村 諭・小坂 樹徳

東京大学第三内科

受付 昭和 56 年 3 月 31 日

A CASE OF RIFAMPICIN-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE AND REVIEW
OF 47 CASES WITH LIVER DYSFUNCTION INDUCED BY ISONIAZID
AND RIFAMPICIN

Yukihiko SUGIYAMA*, Shoji KUDO, Satoshi KITAMURA and Kinori KOSAKA

(Received for publication March 31, 1981)

Recently, rifampicin (RFP) has been regarded as one of the most effective anti-tuberculous agent and has been widely used. Although many papers have been published recently concerning the adverse effects of RFP, one of the most serious one, among them, is the acute renal failure. We experienced one case who was administered 450 mg RFP daily and suffered from acute renal failure.

Recently, liver dysfunction induced by RFP and isoniazid (INH) has been paid much attention. Twelve cases (25.6%) out of 47 cases who were admitted to our department and administered both RFP and INH showed the slight liver dysfunction. It seems to us that such a liver dysfunction is not so severe and occurs at an early stage from the beginning of drug administration, and usually almost all of patients show the quick recovery from the liver dysfunction while continuing the administration of these drugs.

はじめに

従来、INH, SM, PAS の 3 剤が一次抗結核薬と称され、結核治療の中心的存在であつたが、1970年代に入り Rifampicin (RFP) が導入されるに及び、結核に対する化学療法は革命的な進歩をとげた。したがつて、近年ではこの RFP を基剤とした治療が主として行なわれるようになったが、それに伴つて種々の副作用も報告されている。最近著者らはこの RFP によると思われる急性腎不全を発症し、血液透析により救命しえた 1 症例を経験した。本症例は同時に肝障害も起こしていた。従来、INH と RFP 投与による肝障害が注目されており、今回当教室における両薬剤投与による肝障害および腎障害発症の頻度を調査し、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

59歳男。既往歴としては昭和16～21年戦地にて長期間マラリアに罹患した。アルコール歴は、軍隊時代かなり飲んだが現在はやめている。家族歴では従兄に肺結核あり。現病歴としては、昭和53年11月ごろより咳が多くなり、昭和54年1月1日に39℃の発熱があり、胸部X線写真にて、両側上肺野に雲状の浸潤影を指摘され当科外来に受診した。外来受診時の検便にてガフキーV号が検出され、1月31日よりINH 0.3g, EB 1.0g, RFP 0.45gにて治療を開始し、2月5日当科に入院した。入院時血算では Ht 40.6, Hb 13.9, R 462万, W 13100, Plt. 29.9万であり、また血液生化学検査では T. P. 6.8, Alb. 1.9, BUN 25, Cr. 1.0, T. B. 2.4 (D. B. 1.1), GOT (正常値 10～33) 69, GPT (正常値 4～50) 40,

* From the Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113 Japan.

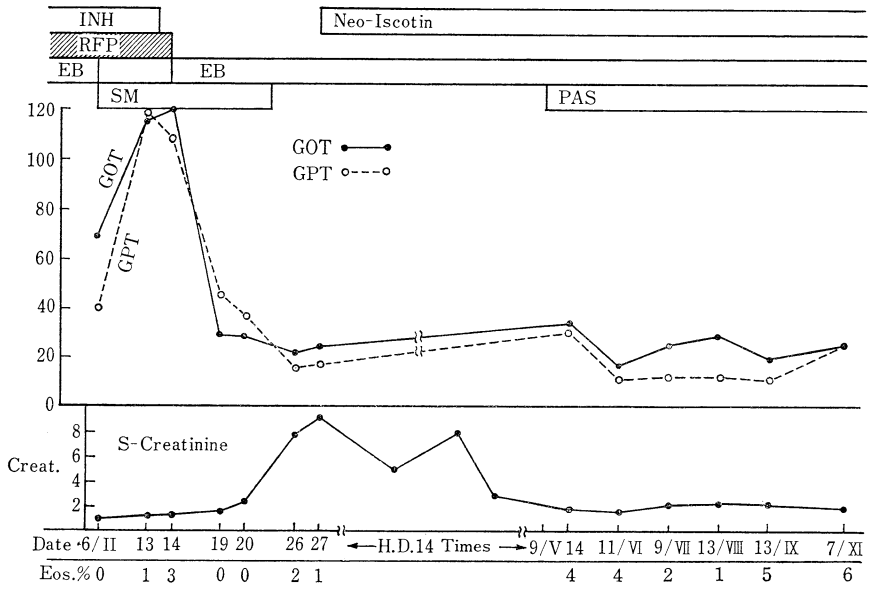


図1 GOT, GPT およびクレアチニンの経過

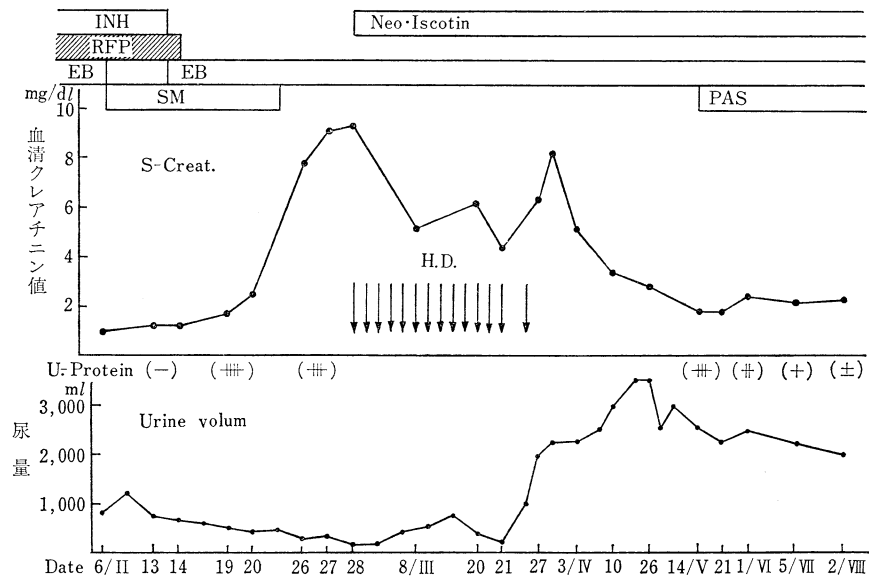


図2 血清クレアチニン値および尿量の変化

LDH 245, γ GTP 15 と白血球増多, 低アルブミン血症, 軽度の肝機能障害が認められた。検尿では蛋白(-), 糖(-), 比重1.024, 潜血(+) (赤血球20~30/EVF)であった。入院8日後に GOT 120, GPT 108, Al-p 146, T. B. 4.9(D. B. 4.5), γ -GTP 111 と上昇したため, 14日より INH, RFP を中止し, EB, SM にて治療を続行した。肝障害は薬剤中止後速やかに軽快したが, 2月19日より38°Cの発熱, 肉眼的血尿が出現し BUN 109, Cr. 9.2 と急性腎不全の状態となつたため, 直ちに転院し人工透析を14回施行した。約4週間後に多尿期となり5月

12日当科に再入院をした。

図1は GOT, GPT および血清クレアチニン値の経過である。GOT, GPT は RFP, INH 服用6日後に既に上昇し, 14日目には GOT 128, GPT 108 となつたが, 薬剤中止後速やかに正常化した。なおこの間, 皮疹等の出現はなく末梢血好酸球数増加もみられなかつた。また直接 Coombs 試験は陰性で網状赤血球の増加もなかつた。血清クレアチニン値は GOT, GPT 上昇に遅れて20日後より上昇し始めた。図2は腎機能の変化を示している。クレアチニン値は服用20日後より上昇し始め最高値は10

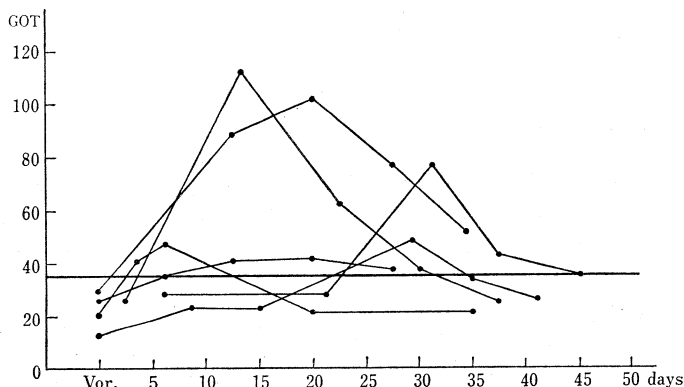


図 3

単位となつた。また20日目頃より尿沈渣でも赤血球が著増し、尿蛋白も著明に増加した。透析後4週目に多尿期となり以降クレアチニン値は漸減した。本症例は入院前の肝機能は不明であるが、INH, RFP 中止後の正常化からみて、薬剤による肝障害と考えられる。また、腎障害に関してはマラリア熱による腎の潜在的障害の可能性もあるが、結核治療開始後急激に出現した本症例の急性腎不全は RFP によるものと考えるのが妥当であろう。なお本症例では腎生検は残念ながら施行していない。

臨床統計的成績

次に、当教室において RFP を使用しはじめた1975年から最近までの RFP 服用患者における肝障害・腎障害の発症頻度を調査した。症例は当科に入院した肺結核患者で16歳～82歳までの47例である。大部分は INH, RFP を基剤とし、それに SM または EB を組み合わせたものである。検討項目は s-GOT, s-GPT, 尿潜血, 尿蛋白, 血清クレアチニン値である。腎障害に関しては尿潜血, 尿蛋白とも有意に上昇しそれが持続したものを陽性とした。各データは大むね1週間に1回以上の頻度で検索されている。47 症例中、肝障害が認められたもの 12 例 (25.6%) で、このうち RFP の服用を中止したものは5例であつた。また腎障害が認められたものは先の報告例を含めて2例であつた。他の1例は糖尿病でインシュリン使用中のものである。図3は肝障害が認められた症例のうち、INH, RFP を中止せずそのまま服用、経過観察した6例の GOT の経過である。比較的軽度の一過性のトランスアミナーゼの上昇が比較的早期に起こつていることがわかる。

考 案

RFP による副作用については種々の報告がなされているが、その中にまれではあるが重篤な急性腎不全がある¹²⁻⁷⁾。本邦でも1977年土肥ら⁸⁾、次いで高橋ら⁹⁾、お

よび原田ら¹⁰⁾の報告がある。これらの症例の多くは間欠投与または一たん投与中止後服用を再開した際に悪感、戦慄、発熱、関節痛、嘔吐などの諸症状が出現し、急性腎不全を招来するとされている。しかし本症例のごとく RFP を連日服用中に、同様の腎不全を招来したとの報告もある³⁾¹¹⁾。また Nessi ら¹²⁾の文献的検索によると RFP 服用による腎障害症例35例中連日服用症例は僅かに3例であつたという。またその組織像としては、Normal 1例、Tubular necrosis 5例、Interstitial nephropathy 2例、Interstitial fibrosis 2例、Tubulointerstitial lesions 3例であつたという。

本邦における報告例での病理組織像は土肥らによると、糸球体の虚血性硝子化、広範な尿細管上皮の脱落・消失および間質の広範な浮腫ないし線維化であつたという。高橋らの症例は皮質間質への軽度の細胞浸潤と少数の遠位尿細管に硝子様円柱が認められるのみであつたという。また原田らの症例は光顕像では糸球体に変化なく、間質に単核球を主とした部分的な細胞浸潤があり、一部の尿細管に上皮の扁平化、脱落および管腔の拡張と円柱形成を認め、電顕像と合わせ、これらは近位尿細管の障害を示唆する所見であつたという。種々の報告例を総合すると急性尿細管壊死を含む尿細管障害が多く、糸球体、血管系の変化は少ないようである。免疫学的検索も種々なされているが、抗 RFP 抗体の証明された症例もあり³⁾⁴⁾、本症の発症には RFP 抗体が関与する可能性も示唆されている。

次に INH・RFP 併用時の肝障害に関しては多くの報告がある¹³⁾⁻¹⁷⁾。この際 RFP が単独で肝障害を起こすことは少ないといわれており、実際、仁平ら¹⁸⁾の RFP による猩紅熱治療の67例では全例入院時、9日目、18日目に肝機能検査を行なわれたが異常を認めたものはなかつたという。このように RFP それ自体は肝障害を引き起こすものでなく、本剤の肝における薬物代謝酵素誘導作用によつて肝障害を引き起こすものと考えられているが、

その機序はまだ解明されていない。INH に関してはその代謝に迅速型、中間型、遅延型があり本邦では迅速型が多いため、血中濃度が肝障害を起こすまでに至らないとする考え方もある。

INH の肝毒性がその中間代謝産物にあることからすれば、中毒性肝障害の発症はむしろ迅速型に多いものと考えられるが、本邦では、INH による肝障害は少ないことから、その発症機序は薬物過敏性によるものではないかという¹⁹⁾。

当科症例の検討の結果、軽度肝障害が高率に認められ、しかも服用開始後10日～14日以内の早期に起こっている例が多い。亀田ら²⁰⁾も文献的検索の結果、血清トランスアミナーゼ値の上昇頻度は10～44%で、そのほとんどが治療開始後2～3週間以内に起こる一過性のものであり、患者は無症状で投薬を中止する必要はなく、そのまま継続投与する間に検査値は正常に復すると述べている。したがって、肝機能検査を頻回に施行しなければ見逃してしまう可能性も充分考えられよう。また Pessayreら²¹⁾はINH・RFP 併用時の劇症肝炎 15 例を報告しており、INH・RFP 服用時には早期から頻回の血清トランスアミナーゼ値の検索が必要であり、異常が認められた場合には経過を追って検索をする必要があるものと思われる。ただ当科症例で示したごとく大部分の症例ではそれは一過性のものであり、そのまま服用継続可能であることが多いものと思われる。薬剤を中止する場合、INH を中止するか、RFP を中止するかは意見の分かれるところである。RFP を一たん中止しごく少量より漸増していく方法が実際的と考えられる。

結 語

RFP による急性腎不全の1例を報告し、併せてINH・RFP 併用時の肝障害について当科症例の頻度を含め若干の文献的考察を加えた。

なお本論文の要旨は昭和55年度第46回日本胸部疾患学会関東地方会、第97回日本結核病学会関東支部合同学会地方会にて報告した。

文 献

- 1) Poole, G. et al.: Potentially serious side effects of high dose twice-weekly rifampicin, *Brit. Med. J.*, 3: 343, 1971.
- 2) Cordonnier, D. et al.: Acute renal failure after rifampicin, *Lancet*, II: 1364, 1972.
- 3) Kleinknecht, D. et al.: Acute renal failure after rifampicin, *Lancet*, I: 1238, 1972.
- 4) Pecroix, G. et al.: Insuffisance renale aigue due a la rifampicine, *La Nouvelle Presse Medicale*, 2, 32: 3093, 1973.
- 5) Flynn, CT. et al.: Acute renal failure and rifampicin; danger of unsuspected intermittent dosage, *Brit. Med. J.*, 2: 482, 1974.
- 6) Cochran, M. et al.: Permanent renal damage with rifampicin, *Lancet*, I: 1428, 1974.
- 7) Ramgopal, V. et al.: Acute renal failure associated with rifampicin, *Lancet*, I: 1195, 1973.
- 8) 土肥和紘他: Rifampicin によると考えられる急性尿細管壊死の1例, *内科*, 39: 530, 1977.
- 9) 高橋哲之助他: リファンピシンによる急性腎不全の1例, *福島医学誌*, 27: 225, 1977.
- 10) 原田孝司他: Rifampicin 再投与によると思われる急性腎不全の1症例, *日内会誌*, 69: 55, 1980.
- 11) Bansal, V.K. et al.: Prolonged Renal Failure after Rifampin, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 116: 137, 1977.
- 12) Nessi, R. et al.: Acute renal failure after rifampicin: A case report and survey of the literature, *Nephron*, 16: 148, 1976.
- 13) Vaughan, P.B.: Side Effects of Drugs, Annual 1: 229, *Excerpta Med. Amsterdam*, 1978.
- 14) Elis, J.: Side Effects of Drugs, Annual 2: 256, *Excerpta Med. Amsterdam*, 1979.
- 15) Hanston, P.D.: Drug Interactions, 4th Edition: 148, LEA & FEBIGER, Philadelphia, 1979.
- 16) Lees, A.W. et al.: Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus ethambutol therapy, *Tubercle*, 52: 182, 1971.
- 17) Keeling, P.W. et al.: Drug-induced liver disease, *Brit. Med. J.*, 14: 990, 1979.
- 18) 仁平 誠他: リファンピシン Rifampicin による猩紅熱の治療, *感染症学雑誌*, 46: 201, 1972.
- 19) 山口毅一他: 抗結核剤による肝障害の発生機序と慢性化, *日本医事新報*, No. 2904, 125, 1979.
- 20) 亀田和彦他: INH・RFP 併用治療中にみられた急性肝障害の1例, *結核*, 55: 247, 1980.
- 21) Pessayre, D. et al.: Isoniazid-rifampin fluminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction, *Gastroenterology*, 72: 284, 1977.