

## 症例報告

## リファンピシンによる重篤な溶血性貧血と急性腎不全の1例

宮地 純 樹・小須田 達 夫

久 富 達 夫・伊 藤 不 二 雄

関東中央病院第2内科

田 所 憲 治・村 中 正 治

東京大学医学部物療内科

受付 昭和56年10月6日

A CASE OF SEVERE HEMOLYTIC ANEMIA AND ACUTE RENAL  
FAILURE CAUSED BY RFP

S. MIYACHI\*, T. KOSUDA, T. HISATOMI, F. ITO, K. TADOKORO and M. MURANAKA

(Received for publication October 6, 1981)

Rifampicin (RFP) 0.45 g daily was prescribed to a 54 years old male patient with pulmonary tuberculosis in Jan. 1980. He had taken RFP for one year in 1975 and had experienced slight fever, which had disappeared after the cessation of RFP.

On the tenth day after the re-administration of RFP, the patient suddenly developed chills, severe lumbago, hypotension and became anuric. Blood chemistry showed severe hemolytic anemia and acute renal failure, and the serum was red wine colored. All the medications (INH, RFP, EB and 1314TH) were stopped and peritoneal dialysis (PD) was begun. After two weeks on PD, the urine volume was restored and blood chemistry results became almost normal. The direct antiglobulin test was positive at the onset of the crisis but became negative 13 days later. Indirect antiglobulin test was negative throughout the course. RFP was suspected to be the causing agent and the following in vitro tests were undertaken.

(i) On the 40th day after the crisis, his blood was taken, heparinized and was incubated with or without RFP. The direct antiglobulin test of this blood was positive only under the presence of RFP. Blood from a control subject did not show positive results under the presence of RFP.

(ii) The indirect antiglobulin test using his serum was performed with or without RFP. This test yielded positive results only under the presence of RFP. Sera from control subjects receiving RFP without adverse reactions showed negative results on both with and without RFP.

From these results RFP was regarded to be responsible for this hemolytic crisis. The usefulness of using the direct antiglobulin test on whole blood-drug mixture (i) as a simple screening test is discussed.

\* From the Department of Medicine, Kantochuo Hospital, Kamiyoga 6-25-1, Setagaya-ku, Tokyo 158 Japan.

## はじめに

抗結核剤リファンピシン（以下 RFP）の副作用としては皮疹・消化管症状・肝障害・流感様症状の頻度が高く、その他に紫斑・ショック・腎不全・呼吸困難・溶血性貧血などの起こりうる事が知られるがまれである<sup>1)</sup>。最近我々は RFP 投与中に溶血性貧血と急性腎不全を合併し、免疫学的にこれが RFP と関連していることを証明しえた 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

54歳男，文房具商。昭和28年肺結核として SM・INH・

PAS の治療を約 1 年間うけた。昭和47年再発し近医で抗結核剤治療を続けていたが排菌が止まらないため、同 54年 2月 関東中央病院内科入院。なお、この前医で昭和 50年に RFP を約 1 年間内服したが原因不明の微熱があり、RFP 中止で下熱した既往がある。

入院時胸部 X 線は学会分類 bII<sub>3</sub>，喀痰はガフキー 6 号，結核菌培養(卍)，ヒト型菌であつたがほとんどすべての抗結核剤に耐性であつた。入院後約 1 年間各種抗結核剤を用いたが排菌が止まらないため、本人の希望もあつて昭和55年 1 月 29 日より RFP 0.45g 早朝連日投与を開始した。併用薬剤は INH, EB, 1314TH, VM であつた。RFP 開始後 10 日目の 2 月 7 日（以下第 1 病日と表現す

表 1 検査結果

病 日	第 1 病日 (10時)	第 2 病日 (7時)	第 13 病日		
尿	量 ml/日	50	20	450	
	色 調	暗 赤	暗 赤	淡 黄	
	沈 渣		RBC(卍) WBC(卍)	RBC(卍) WBC(卍)	
血 算	糖 g/dl		0.17	0.01	
	蛋 白 %		55.1	0.63	
	潜 血		(卍)	(卍)	
	Hb g/dl	15.2	13.3	8.0	
	RBC ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	467	406	261	
	WBC /mm <sup>3</sup>	7,700	39,300	10,200	
	血 小 板 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	10.2	11.1	19.6	
	赤 沈 mm/h	17	26	43	
	血液生化学	GOT U	133	606	12
		GPT U	46	46	12
LDH U		1,418	7,484	279	
γGTP mu			60	46	
BUN mg/dl		13	51	29	
クレアチニン mg/dl		1.8	3.2	10.0	
総ビリルビン mg/dl		7.2	10.8	0.5	
直接ビリルビン mg/dl		1.6	3.6	0.4	
ALP (K・A 単位) mg/dl		24.4	33.6	6.2	
コレステロール mg/dl		196	162	91	
ハプトグロビン mg/dl			186		
ZTT U		6.7	5.1	1.2	
TTT U		1.2	1.8	0.1	
総 蛋 白 g/dl		6.8	7.2	4.4	
A/G		1.2	1.2	1.3	
血清学的反応	FDP μg/ml		160	<5	
	フィブリノゲン mg/dl		35	375	
	直接クームス(抗グロブリン)		(+)	(-)	
	間接クームス(抗グロブリン)		(-)	(-)	
	C <sub>3</sub> (正常 64—116)		43	52	
	CH <sub>50</sub> (正常 30—40)			26.7	
	血液ガス	PaO <sub>2</sub> torr	(O <sub>2</sub> 0.5 l/m) 64.9	(O <sub>2</sub> 1 l/m) 78.4	(空気) 63.5
PaCO <sub>2</sub> torr		27.1	28.2	38.9	
pH		7.47	7.46	7.47	

る), RFP 内服後約30分経過し, 他剤内服・注射前である午前7時50分頃, 顔面・頸部紅潮・眼球充血あり, 8時より悪寒戦慄, 呼吸困難出現。酸素投与を行ないつつ観察していたところ10時より38°C台に発熱し血圧は急激に60/40まで下降, しかし意識はほぼ清明で顔面・頸部・胸腹部・四肢の診察では皮膚紅潮以外に打聴診・触診上異常を認めずリンパ節も触れなかつた。10時より輸液・昇圧剤・副腎皮質ホルモンなどの対症療法を開始したが11時40分より激しい腰痛が出現, 14時ごろより眼球結膜が黄染しはじめた。血圧は各種対症療法にも関わらず第2病日(8日)午前6時に至るまで収縮期圧80を超えることはなく患者は無尿となつて, 第1病日は暗赤色尿が50 ml あつたのみ, 以後第9病日までは血尿で, いずれも1日100 ml を超えることはなかつた。第1~第13病日にかけての検査所見を表1に示すが, 第4病日まで血清は暗赤色で血管内溶血を示唆した。血清間接グロブリン・GOT・LDH 増加などの溶血性貧血を示す所見と FDP 上昇・フィブリノゲン減少など DIC を疑わせる所見があり, 経過からみて薬剤による溶血性貧血, それに伴う DIC と急性腎不全が考えられたため第1病日からすべての薬剤を中止し, 第1~第3病日にかけて水溶性ヒドロコルチゾン, ヘパリン, 大量のプロセמיד静注などの治療を行なつた。しかし黄疸は増悪し, 利尿はつかず, 殊に BUN, クレアチニンは急上昇を続けて第3病日(9日)午前7時には BUN 71 クレアチニン7.0 となり, さらに上昇を続ける気配であつたので同日午前11時より腹膜灌流を開始した。灌流開始後8日目(第10病日)に1日尿量100 ml, 11日目(第13病日)には450 ml と回復した。BUN, クレアチニン値も改善したため第17病日で灌流を中止した。この間血中ビリルビン・LDH・GOT など溶血の指標も改善し, 第10病日にはいずれも正常となつた。直接抗グロブリン試験は第2病日には(++)であつたが第7病日には(±), 第13病日には(-)となつている。間接抗グロブリン試験は経過を通じて陰性であつた。24時間クレアチンクリアランスは第14病日の2月20日には2.3 l/day であつたが2カ月後の4月21日には64.8 l/day にまで回復している。臨床経過および後述の免疫学的検査結果より原因薬剤として RFP が最も考えやすかつたため, 発症時に用いていた他薬剤中 INH と 1314TH は慎重なチャレンジテストの後再投薬を開始したが, 約1年10カ月後の今日まで異常反応は起きていない。

### 免疫学的検索

本症の原因が RFP であることを証明するため次の検索を行なつた。

#### (i) 全血+RFP の直接抗グロブリン試験

第40病日に患者血液をヘパリン採血して3本の試験管

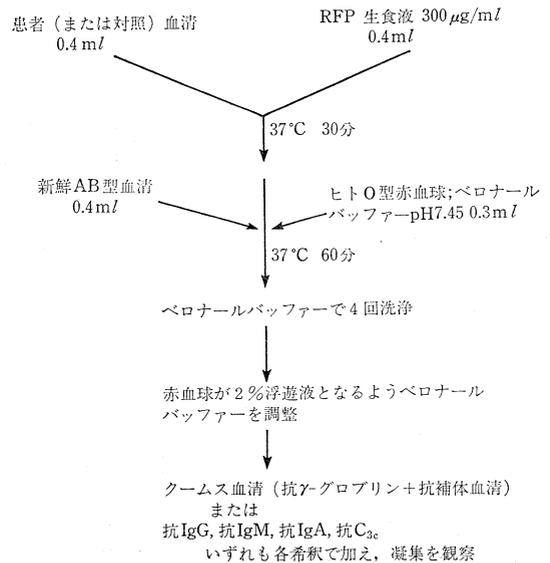


図1 間接抗グロブリン・抗補体試験

に分注し, RFP の生理食塩水溶液で, RFP 最終濃度がそれぞれ 100 μg/ml, 10 μg/ml, 0 μg/ml となるよう加えた。対照として健常人からもヘパリン採血し, 同様に RFP 濃度が 100 μg/ml となるよう RFP 生理食塩水溶液を加えた。これら4本の試験管を37°Cで1晩放置したのち直接抗グロブリン試験(クームス血清)を行なつたところ患者全血+RFP 100 μg/ml 系で(++), 患者全血+RFP 10 μg/ml 系では(+), 患者全血+RFP 0 μg/ml (生理食塩水のみ)系では(-), 健常人全血+RFP 100 μg/ml 系では(-)であつた。これより患者血清中には RFP と反応し赤血球膜に吸着される抗体のあることが強く示唆されたので, さらに詳しく検討するため次の検査を行なつた。

#### (ii) 間接抗グロブリン・抗補体試験

-70°Cに保存してあつた経時的患者血清(第3, 第22, 第57病日), 対照として RFP を内服しているが副作用のない結核患者3名, および RFP を内服していない健常人2名の血清を用いて図1に示す反応を行ない, マイクロタイター法により凝集の有無を観察した。結果を表2に示すが, これから次のことが推論される。

① 患者血清中には RFP の存在下でのみ赤血球膜に吸着される免疫グロブリンがあつてこれは IgG, IgM, IgA のいずれのクラスにも存在する。

② これら免疫グロブリンは当然 RFP に対する抗体と考えられるがその抗体価は比較的速やかに低下している。

③ この抗 RFP 抗体が赤血球膜に吸着される際補体も同時に吸着される。

④ RFP を内服している対照結核患者, および内服していない対照健常人にはこの抗体は検出されない。

表2 間接抗グロブリン・抗補体試験結果

検	体	RFP 添加	抗血清	(希 2× 2 <sup>3</sup> × 2 <sup>5</sup> × 2 <sup>7</sup> ×)				
				凝集	(卅)	(卅)	(卅)	
患者	2月9日血清	+	クームス	凝集	(卅)	(卅)	(+)	
		+	抗 IgG	(+)	(卅)	(卅)	(+)	
		+	抗 IgM	(卅)	(卅)	(+)	(+)	
		+	抗 IgA	(+)	(+)	(+)	(+)	
		+	抗 C <sub>3c</sub>	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	
	2月28日血清	-	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)	
		+	クームス	(卅)	(+)	(-)	(-)	
		+	クームス	(+)	(-)	(-)	(-)	
	4月4日血清	+	クームス	(+)	(-)	(-)	(-)	
		対照 RFP 内服者 (1)	+	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)
(2)			+	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)
(3)			+	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)
非内服者 (4)		+	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)	
	(5)	+	クームス	(-)	(-)	(-)	(-)	

## 考 案

本例は現象的には溶血性貧血、ショック・急性腎不全を合併しているが、ショック、腎不全は血管内溶血を伴った急激な溶血性貧血の結果として矛盾なく説明できると思われる。その原因としては① RFP 内服後30分、他剤内服・注射前に発症していること、②発症前日まで内服していた他の薬剤のうち INH, 1314TH はその後再開したが副作用が起きていないこと、③患者血清中に RFP に対する抗体が存在し、この抗 RFP 抗体—RFP—補体複合物がヒト赤血球に吸着されること。しかもこの抗体は RFP を内服している対照者には証明されないこと、の3点から RFP によるものと考えられる。薬剤による免疫性溶血性貧血は①薬剤により抗赤血球抗体が産生される  $\alpha$ -methyl dopa 型、②薬剤が強固に赤血球膜に固着しそれに対する抗体が産生される Penicillin 型、③薬剤とそれに対する抗体(および補体)が赤血球膜に吸着されておきる Stibophen 型に大きく分けられる<sup>2)</sup>が本例では RFP の存在下でのみ、直接および間接抗グロブリン試験が陽性であつたこと、抗補体血清を用いた間接抗グロブリン(補体)試験が陽性であつたこと、広汎な血管内溶血を伴っていることなどから③の Stibophen 型であると思われる。

RFP によるアレルギー反応は間欠投与時、あるいは休止期間をおいての再投与時に起こりやすいことが諸家により指摘されている<sup>3,4)</sup>。INH・RFP を含む初回治療後の肺結核再発例に RFP 再投与を行なう方法は広く推奨されている<sup>5)</sup>がその際には充分な注意が必要である。殊に本例は再投与開始後10日目の発症であつてその前日までは全く無症状であつたことを強調したい。RFP が

原因であることをはっきり確認された溶血性貧血の報告は極めて少ないが、著者らの調べた範囲では<sup>6)~8)</sup>すべて再投与時の発症であり、RFP が原因であることは我々の例と同様、間接抗グロブリン試験またはチャレンジテストによつて証明されている。

間接抗グロブリン試験は Stibophen 型溶血性貧血の原因薬剤を同定する標準的な方法であつて、抗体価を比較できるし、また直接抗グロブリン試験が陽性的の場合にも行ないうる方法であるが、多剤併用中の患者が溶血性貧血を起こしその原因薬剤を速やかに推定したい場合、一般病院で主治医が多忙な臨床の傍ら行なうのには繁雑である。本例のように比較的速やかに直接抗グロブリン試験が陰性化した場合には「免疫学的検索」の(i)で述べた全血を用いる手段も簡便法として用いうるのではないかと思われる。

## 結 語

RFP 内服中に重篤な溶血性貧血を来し、臨床経過・間接抗グロブリン試験などより RFP が原因と推定された1例を報告し、あわせて抗グロブリン試験簡便法の可能性について述べた。

患者が危篤状態にあつた間援助して頂いた関東中央病院麻酔科および外科の寺岡慧・山下宏治・松沢一彦・杉浦清史の諸先生、および不慣れた腹膜灌流によく協力して下さつた同院の(残念ながら現在廃止となつてしまつた)結核病棟阿部鈴子婦長以下の看護婦諸姉に感謝します。

要旨は昭和55年5月第97回結核病学会関東地方会で発表した。

## 引用文献

- 1) Girling, D.J. and Hitze, K.L.: Adverse reactions to rifampicin, Bulletin of the World Health Organization, 57: 45, 1979.
- 2) Leddy, J.P. and Swisher, S.N.: Acquired immune hemolytic disorders, in Immunological Diseases (ed. Samter, M.) Little Brown and Co. p. 1187, 1978.
- 3) Poole, G. et al.: Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin, British Medical Journal, 3: 343, 1971.
- 4) O'Mahony, M.G. and Kar, C.W.: Relationship between rifampicin-dependent antibody scores, serum rifampicin concentrations and symptoms in patients with adverse reactions to intermittent rifampicin treatment, Clinical Allergy, 3: 353, 1973.
- 5) 日本結核病学会教育委員会: 結核症の基礎知識, 結核, 56: 85, 1981.
- 6) Lakshminarayan, S. et al.: Massive hemolysis caused by rifampicin, British Medical Journal, 2: 282, 1973.
- 7) Cohnen D. et al.: Hämolytische Krise und akutes Nierenversagen unter Rifampicin, Schweiz Med Wschr, 109: 558, 1979.
- 8) 飯田博行他: Rifampicin再投与による溶血を伴った急性腎不全の1例, 日内会誌, 70: 1137, 1981.