

原 著

Rifampicin 再投与による薬剤ショックの1例

橋 本 雅 能・横 山 繁 樹
谷 口 博 之・日 開 誠 子公立陶生病院呼吸器科
受付 昭和61年9月22日

A CASE OF ALLERGIC SHOCK CAUSED BY READMINISTRATION OF RIFAMPICIN

Masayoshi HASHIMOTO*, Shigeki YOKOYAMA,
Hiroyuki TANIGUCHI and Seiko HIGAI

(Received for publication September 22, 1986)

A 33-year-old female suffering from pulmonary tuberculosis was treated with Rifampicin and INH.

After a few days she felt bad, so she stopped by herself to take RFP and INH. Seven days later she again took INH, and had no side effects. However, the next morning before breakfast she took 450 mg RFP and in half an hour, she had nausea, vomiting, dyspnea and fever. Therefore, she was admitted to our hospital.

On admission, her bloodpressure was 60/30 mmHg. pale edematous face, tachypnea, and pulse rate was 120/min.

Chest X-ray showed small patchy shadow at left subclavicular area and a chest physical examination showed nothing particularly wrong. A bloodtest showed a little pancytopenia: BRC 332×10^4 , Hb. 9.8 g/dl, Ht. 29.5%, platelet 12.6×10^4 , liver function; GOT 46, GPT 19, increased serum bilirubin to 1.38 mg/dl; and bloodgasanalysis: PaO_2 48.7 Torr, PaCO_2 29.4 Torr, pH 7.12; hypoxemia and acidosis.

The patient was treated with a vasopressor by continuous drop infusion with diuretic and oxygen inhalation.

Twelve days after the beginning of the disease the anaphylactic shock was ceased and the recovery of the patient was swift and remarkable, and she was then discharged.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Shock, Complication, Readministration, Rifampicin

キーワード: 肺結核症, ショック, 合併症, 再投与, リファンピシン

はじめに

薬剤を使用するにあたっては、期待されるその治療効果とは裏腹に、常に副作用の発現について考えておかね

ばならない。薬剤投与は、時には取返しのつかぬ事態を招く場合もあり、問診とともに、副作用についての十分な説明を必要とする。

RFP 投与は、結核菌に対する殺菌的作用として、い

*From the Fukuyu Hospital, Nishincho, Aichigun, 470-01 Japan. (From Tosei Hospital, Nishi-oiwakecho, Seto, 489 Japan.)

わゆる強化療法の最も有効な薬剤である、との考えが定着している。従ってその薬効により、第一次抗結核剤としての使用頻度は、SM、INHと並んで最も高い。RFPの及ぼす副作用の主なものには、胃腸障害、肝機能障害、発疹などがあるが、その他にも、アレルギーによる副作用があげられる。今回は、RFPの再投与により生じたとみられるアナフィラキシーショックの一例を経験したので、本稿でその発症と経過について述べたいと思う。

症例 33歳 女

主訴：呼吸困難、嘔気

家族歴：父親が肺結核症により入院加療中である。

既往症：過去5回妊娠し、そのうち2回は、妊娠中毒症により、8カ月でいずれも胎内死亡している。あとの3回は正常に経過し、無事出産して、母子ともに健在である。

現病歴：父親が肺結核症により入院のため、家族検診が行われ、その結果、左肺上野に小病変が発見され、昭和60年4月19日に治療の目的で当院を訪れた。喀痰中の結核菌は陰性で病変も小さく、家族の都合で外来治療が

適切と考えられたので、INHとRFPの投与を開始した。4月29日まで、毎日服用していたが、服薬後、気分が悪くなったため、自己判断で2剤とも服用を中止した。1週間後の5月6日夕刻、INH 0.2gを服用したが、特に異常は感じなかった。翌7日早朝にRFP 450mgを服用したところ、約30分後に嘔気、嘔吐、呼吸困難ならびに戦りつを覚えたので、直ちに来院し、入院となった。

入院時所見

一般的所見：意識清明。皮膚に発疹はなかったが、全体に紅潮し、顔面は特に甚しく、かつ浮腫状であった。体温38.9℃、瞳孔は円形で、対光反射は正常であった。

胸部聴打診の結果、肺ならびに心臓に異常は認められなかった。腹部、四肢ともに皮膚の紅潮以外は、特に異常はなかった。脈拍120/分、呼吸数30回/分、血圧60～30mmHgであった。

検査所見：表1に示される通りである。赤血球は、332万、Hbは9.8g/dl、Htは29.5%と減少しており、血小板も 12.6×10^4 と少なくなっていた。血液像に異常は認められなかった。肝機能はGPT 19で正常、GOT

表1 入院時検査所見

尿		肝機能	
潜血反応	(-)	GOT	46 IU/l
pH	8.5	GPT	19 IU/l
比重	1.06	LDH	128 IU/l
蛋白	(±)	ALP	33 IU/l
糖	(卅)	γ-GTP	44 IU/l
ウロビリノーゲン	(N)	総ビリルビン	1.38mg/dl
ビリルビン	(-)	直接ビリルビン	0.55mg/dl
赤血球	(-)	間接ビリルビン	1.03mg/dl
白血球	1/5	その他	
円柱	(-)	アミラーゼ	56 U
便		尿酸	4.8mg/dl
潜血	(-)	BUN	17.5mg/dl
寄生虫卵	(-)	Cr	1.2mg/dl
血液		血糖	411mg/dl
RBC	332万	血液ガス	
WBC	6600	PaO ₂	48.7 Torr
Hb	9.8g/dl	PaCO ₂	29.4 Torr
Ht	29.5%	pH	7.12
血液像		Hco ₃	9.4
eos	0	血清蛋白	5.3mg/dl
baso	0	アルブミン	3.4mg/dl
stab	2	A/G	1.8mg/dl
II	12		
III	39		
IV	29		
lymph	15		
mono	3		
血小板	12.6×10^4		

は46に上昇し、総ビリルビン1.38mg/dl、間接ビリルビン1.03mg/dlと上昇していたが、他の肝機能検査は正常範囲内にあった。血液ガス検査では PaO_2 48.7 Torr, PaCO_2 29.4 Torr, pH 7.12, HCO_3^- 9.4 となっており、著しい低酸素血症とアシドーシスを示した。なお総蛋白量も、5.3 g/dlと低下していた。来院時の胸部X線所見では、左鎖骨下の小班状影以外は、特に異常は認められな

かった。

経過ならびに治療

RFP 再服用開始後、間もなく発症したため、薬剤アレルギーショックと判断し、直ちに血管確保しメチルプレドニゾン125mgを加え、更にドーパミンを使用した。改善の様子がみられないので、更にメチルプレドニゾロ

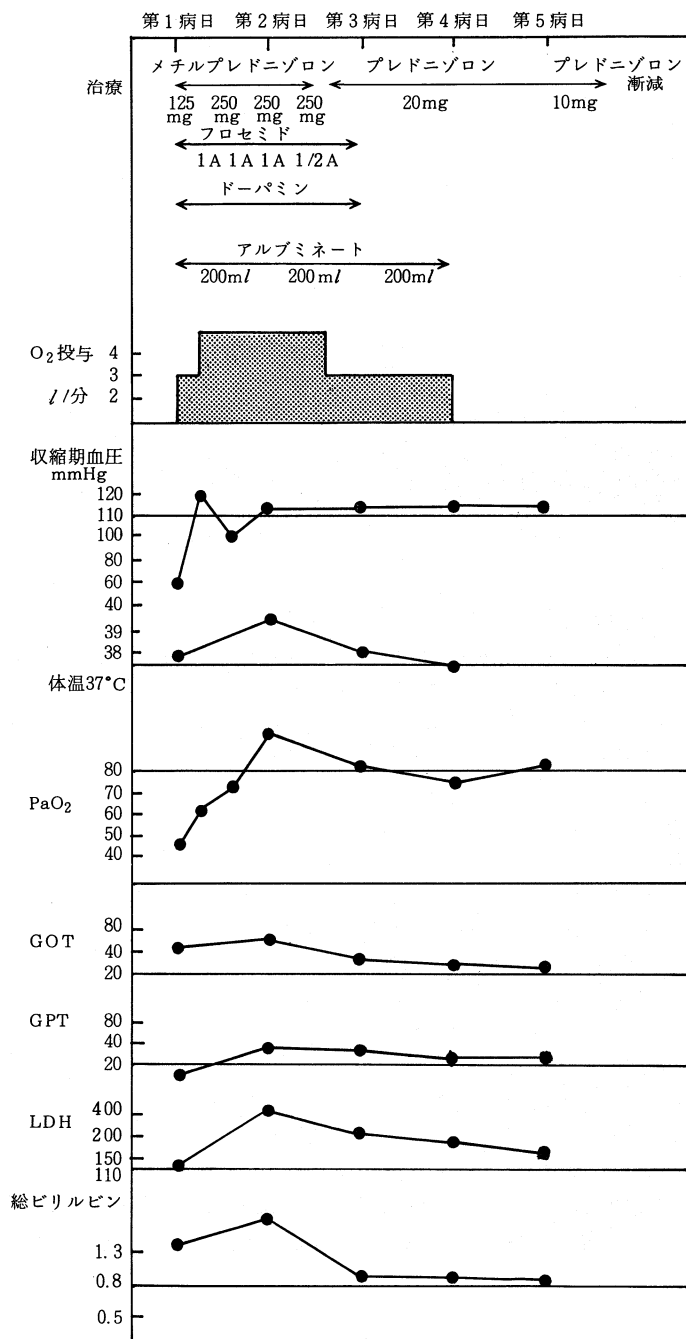


図1 治療ならびに病状経過

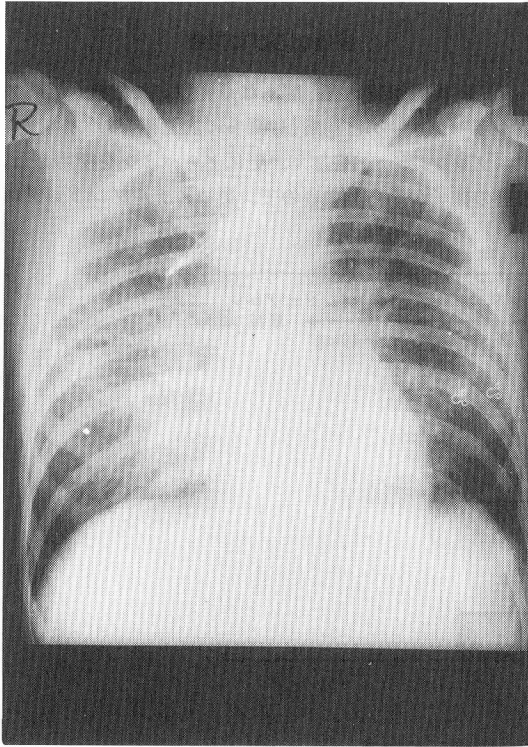


図1 両側全肺野にびまん性均等影が見られる。

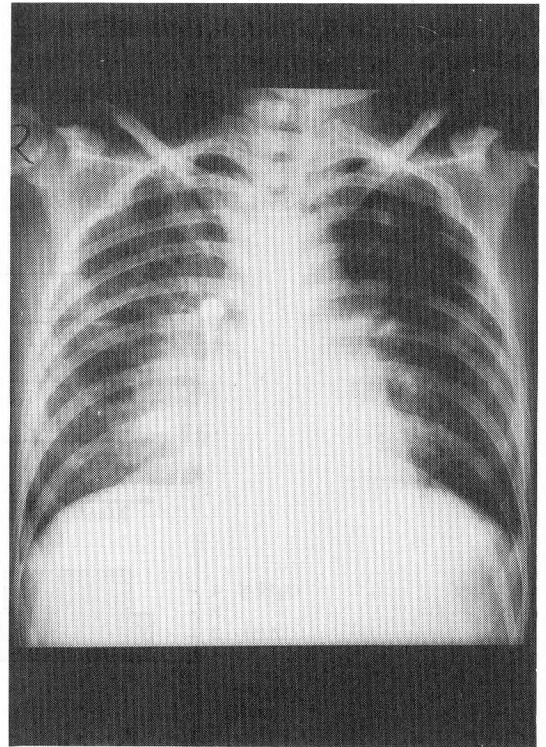


図2 利尿がつき始め陰影の改善が認められる。

ン及びドーパミンを増量した。輸液量が3,000 ml, メチルプレドニゾロンが875 mgに達した頃より徐々に血圧上昇がみられて, 104~40 mm Hg となった。同時に脈拍も100 前後となり, フロセミド投与も加わって, 治療開始後6 時間を経過した頃より利尿がつき, その後の6 時間で3,590 ml の尿量となった。以後は, 利尿剤投与なしで順調に排尿があり, 翌日には2,065 ml, 翌々日には3,650 ml となって, ほぼ正常化してきた。

入院時の低酸素血症は, O_2 吸入で3 l/分より5 l/分と増したにも拘らず, 5月7日16 時には PaO_2 は54.2 Torr, 20時には65.9 Torr と低値であった。pH は改善されて7.46 次いで7.42となった。これと並行して, HCO_3^- 18.6, $PaCO_2$ 29.4 Torr となり, 翌朝には O_2 5 l/分吸入により, PaO_2 110 Torr, $PaCO_2$ 30.3 Torr, pH 7.46, O_2 S 98.5 となって, O_2 吸入は3 l/分に減量した。

胸部X線所見では, 大量輸液にも拘らず, 乏尿状態が続いていた入院当日の20日頃には, 図2にみられるように, 両側全肺野にびまん性均等性の陰影が表われ, 一時的な肺水腫の像を呈していたが, 利尿がつき始めて尿量の多くなった4~5時間後には, 図3にみられるように, 陰影に改善がみられた。

肝機能については, 第2病日の5月8日に, 最も悪化

を示し, その後は順調に改善傾向を示した。ただ, 総ビリルビンとLDH は, 図1にみられるように, 正常化には時間を要した。

血液所見の経過については, 発症直後に軽度の貧血がみられ, そのままの状態が続いていた。血小板は, 12×10^4 と減少を示し, この状態が第7病日まで続いて, 10×10^4 前後の低値で経過した。しかし間もなく急速な改善がみられ, 第9病日には 19.7×10^4 , 更に2日後には 35.9×10^4 と正常化した。血液像は, 全経過中 ほぼ正常域内にあったが, 白血球数のみは, 第2病日に11,700 とやや増加した。それ以後は7,000前後となり, 正常域内にあった。

考 案

RFP 副作用としては, 主に肝機能障害^{1)~5)}を始め, 皮膚症状, 胃腸障害などがあげられており, その他にアレルギー反応がある^{3)~7)}。

一般的に薬剤によるアレルギー反応としては, 血液では血小板減少, 顆粒球減少, 溶血性貧血, エオジン嗜好性白血球增多症などがあげられている。その他, 薬剤性汎発性結節性紅斑, 腎障害, リンパ管炎があり, 時には重篤な症状を伴うアナフィラキシーがある⁸⁾。しかし, このアナフィラキシーの発生はbad luck であり⁸⁾ また,

nonpredictable であり、用量非依存性であるとも言えよう⁵⁾。アレルギー性反応によらない単純性肝障害については、定期的な GOT, GPT, ALP, 血清ビリルビン等の検査や自覚症状により、その発症ならびに経過を知ることができる。しかし、RFP の再投与により、突如として生ずるアレルギー反応は、予測しがたい。つまり症状が多彩で、インフルエンザ様症状の筋肉痛、関節痛があり³⁾、溶血を伴った腎不全⁹⁾、アナフィラキシーショックによる血圧降下、虚脱、呼吸促拍、喘鳴、嘔吐、血管浮腫、昏睡⁸⁾などを来すことがある。RFP の再投与または間欠的投与による副作用では、このようなショックの発生することが知られており^{4) 9)}、本症でも、再服用によって免疫学的機能が働いて、ショック状態になったものと考えられる。即ち、急性呼吸不全、全身皮膚紅潮、顔面浮腫、血圧下降の状態で発症し、その後、少しの時間を経て、肝機能障害、発疹などさまざまな形で症状を表わしてきた。

本症では、妊娠中毒症を何度も繰返しており、そのうち2回は胎内死亡をも経験していることから、元来、体質的にも発症しやすい何かがあったと考えられる。RFP は、1日600mg 以上の大量間欠投与では、アレルギー反応が高率にあらわれる⁶⁾と言われるが、これには、量に依存しないとの説もある⁵⁾。また、RFP による急性腎不全は一般的に良好で、殆ど2週間以内に利尿期に入っている⁵⁾とも言われるが、本症例では、輸液による Hypervolemia と利尿剤、ステロイド投与などが有効であったためか、早期に利尿がつき、尿量の増加が急速にみられ、比較的短時間のうちに、ショック状態より離脱することができた。

肝機能障害については、入院時に GOT 46、総ビリルビン 1.38 の異常を示した以外は、正常域内にあったが、入院翌日には、ALP 以外はかなりの高値を示すようになり、GOT 75、GPT 39、総ビリルビン 2.58 となった。全身の重篤な急性症状とは少しずれて、異常値が表われたが、第3病日よりは改善傾向を示して、良好な経過をたどった。アレルギー反応によらない肝障害^{1) 3) 4)}の方が多く報告されており、その経過症状も異なっている。

血液ガス所見は、来院時に PaO₂ 48.7 Torr, PaCO₂ 29.4 Torr, pH 7.12, HCO₃⁻ 9.4 と著しい低酸素血症とアシドーゼを示しているが、これは、急性腎不全に起因する代謝性のものと考えられる。低酸素血症は、アナフィラキシーによる心・血管系の一次的変化⁸⁾によるもので、強い胸内苦悶とチアノーゼが認められた。Hypervolemia のときには、拘束性換気障害や肺コンプライア

ンスの低下、末梢気道狭窄による air trapping¹⁰⁾も、呼吸不全や低酸素血症の発生に関与すると考えられ、入院直後の大量輸液時には、一過性の Hypervolemia による前記の症状も加わっていたと推察される。

薬剤アレルギーによる死亡の危険性は、10,000:1 から 50,000:1 の割合にある⁸⁾と言われており、危険度は少ないというものの、実際にあってはならないことである。薬剤による副作用の発生に際しては、適切な対応が望まれることは勿論であるが、アレルギーショックによる急速な変化に対しては、特に迅速な処置が要求される。

ま と め

我々は、肺結核症にて治療中であった33歳の主婦が、RFP の再服用で薬剤アレルギーを生じ、重篤なショック状態となったが、幸いにも良好な経過をたどった一症例を報告した。アレルギーショックの発生ならびに生命に対する危険度は極めて低いとは言え、その副作用の発生には十分注意しなければならない。特に RFP の再投与、再服用には、漸増法などにより、発生を抑制するとともに、最初の時点において、副作用についての十分な説明が必要であると言える。

文 献

- 1) 高瀬 昭他: Rifampicin 「サワイ」の使用経験、基礎と臨床, 18: 419, 1984.
- 2) 尾家重治他: 抗生物質による肝障害、臨床と研究, 58: 140, 1981.
- 3) 原 耕平他: 抗結核剤と副作用、臨床と研究, 59: 26, 1982.
- 4) 五味二郎: 抗結核剤の進歩と副作用、臨床医, 7: 125, 1981.
- 5) 滝田 斎: 薬剤性肝障害、小児科, 26: 55, 1985.
- 6) 青柳昭雄: 結核治療薬、診断と治療, 71: 58, 1983.
- 7) 米沢 毅他: 薬剤による造血障害、臨床と研究, 58: 117, 1981.
- 8) Popescu, I. GR. et al.: Drug allergy: Incidence in terms of age and some drug allergens, Rev Roum Med - Médint, 22: 195, 1984, 984.
- 9) 飯田博行他: Rifampicin 再投与による溶血を伴った急性腎性不全の1例、日内会誌, 70: 1138, 1981.
- 10) 久保 進他: 体液過剰に伴う肺内ガス分布の変化、日胸, 43: 751, 1984.