

Rifampicin (RFP) による著明な薬剤性血小板減少をきたした粟粒結核の1例

小野田 哲也 村上 一生 江田 良輔 平木 章夫
 巻幡 清 高尾 和志 青江 啓介 前田 忠士
 竹山 博泰

要旨：症例は74歳，女性。発熱を主訴に1月21日近医受診した。胸部単純X線検査，胸部CTではランダムに分布する微細粒状影が全肺野に分布しており，粟粒結核の疑いにて当院紹介入院となった。入院時喀痰抗酸菌塗抹，培養，PCRは陰性であったが骨髓吸引細胞診にて類肉芽腫を認めたため粟粒結核と診断し，抗結核剤INH，RFP，SMの投与を開始した。投与開始5日目に血小板数が $11.6 \times 10^4/\mu l$ から $0.3 \times 10^4/\mu l$ に低下したため全抗結核剤を中止し，濃厚血小板輸血に引き続き免疫グロブリン製剤の投与を行ったところ，抗結核剤投与中止後11日目に血小板数は $10.2 \times 10^4/\mu l$ に回復した。血小板表面凝集IgG (PA-IgG)は上昇しており，血小板減少後に再施行した骨髓吸引細胞診では比較的低位形成な骨髓を背景に巨核球の増加が認められた。RFPによるチャレンジテストは施行しなかったが，INH，SMの再投与時には症状が再現されなかったためRFPによる免疫学的機序による血小板減少と診断した。RFP前投与歴のない場合にも稀に投与開始1週間以内に重篤な血小板減少を呈することがあり注意が必要である。

キーワード：粟粒結核，血小板減少症，薬剤性，RFP

はじめに

抗結核薬 rifampicin (以下 RFP) の副作用は，主として肝障害，胃腸障害，発疹，発熱などである¹⁾。血液毒性として，骨髓抑制による汎血球減少，特に血小板減少が報告されているが，頻度は一般的に稀である。また，免疫学的機序による薬剤性の血小板減少症は，本邦では今までに6例の報告^{2)~7)}があるのみである。今回われわれは，過去にRFPの投与を受けていないにもかかわらず，RFP投与直後に急激な血小板減少をきたした1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：74歳，女性。

主 訴：微熱。

既往歴：63歳，卵巣嚢腫術前検査にて糖尿病，慢性

C型肝炎を指摘。66歳，左白内障にて眼内レンズ挿入。68歳，糖尿病性網膜症による硝子体出血。70歳，心不全にて入院時，インスリン導入。71歳，慢性心不全の増悪にて入院。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成13年12月6日，近医での胸部単純X線検査で左上肺野に異常影を指摘され，肺炎としてレボフロキサシン (LVFX) を2週間投与された。しかし，胸部画像上改善なく，症状もみられなかったため，経過観察となった。平成14年1月21日，胸部単純X線検査および胸部CT検査で，びまん性小粒状影を全肺野に認め，粟粒結核を疑われたため，1月23日に当科紹介入院となった。

入院時現症：意識レベル：清明。身長142 cm，体重35 kg，体温37.2℃，血圧110/52 mmHg，脈拍88回/分。眼球結膜：黄疸なし。眼瞼結膜：軽度の貧血。胸部：聴

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3600 / μ l	BUN	21 mg/dl	IgG	1603 mg/dl
RBC	356×10^4 / μ l	Cr	0.8 mg/dl	IgA	299 mg/dl
Hb	10.0 g/dl	UA	6.4 mg/dl	IgM	147 mg/dl
Ht	30.9 %	CRP	2.25 mg/dl	IgE	101 IU/ml
Plt	11.6×10^4 / μ l	FBS	84 mg/dl	TSH	1.8 MCIU/ml
PT	10.9 sec.	ESR (1hr)	66 mm	FreeT4	1.2 ng/dl
APTT	29.5 sec.	Na	133 mEq/l	FreeT3	2.4 pg/ml
Fibrinogen	367 mg/dl	K	4.2 mEq/l	PPD	(++)
FDP	10~20 mg/ml	Cl	94 mEq/l	Sputum examinations	
GOT	29 IU/l	HbA1c	5.9 %	bacterial culture	normal flore
GPT	16 IU/l	HBsAg	(-)	Acid-fast bacilli	
γ -GTP	92 IU/l	HCV Ab.	69.01 S/CO	Smear	negative
ALP	76 IU/l	ANF	< 40	Culture	negative
T-Bill	0.51 mg/dl	RF	10 U/ml	PCR	negative
LDH	271 IU/l	PA-IgG	72.7 ng/ 10^7 cells		
ChE	91 IU/l	Anti-platelet antibody	(-)		
TP	7.0 g/dl	Anti-CL-B2GPI antibody			
Alb	3.8 g/dl		1.3 U/ml		
T-Cho	159 mg/dl	Loups anticoagulant	1.2 ratio		
ZTT	9.5 U				

診上異常なし。腹部：肝，脾触知せず。四肢：足趾ややチアノーシス。表在リンパ節：触知せず。神経学的所見：異常を認めない。

入院時検査所見 (Table 1)：血小板数は $11.6 \times 10^4/\mu$ l であった。CRPと血沈は上昇していた。 γ -GTPは軽度上昇していた。ツベルクリン反応は，中等度陽性であった。喀痰検査は，抗酸菌塗抹，培養，PCR法ともに陰性であった。

骨髄穿刺：小さな類上皮肉芽腫を数個認め，リンパ濾胞の形成がみられた。

胸部単純X線検査 (Fig. 1)：両全肺野にびまん性小粒状影を認め，左上肺野に浸潤影を認めた。

胸部CT検査 (Fig. 2)：両全肺にびまん性にほぼ同大の小粒状影を認め，わずかに肺尖側優位であった。また，左S¹⁺²に，収縮性的変化を伴う浸潤影を認めた。

入院後経過 (Fig. 3)：入院時諸検査より粟粒結核を疑い，入院当日よりINH (300 mg/day)，RFP (450 mg/day)，SM (750 mg/day)の3剤併用療法を開始した。PZAは慢性C型肝炎のため投与しなかった。治療開始5日後，血小板数は $0.3 \times 10^4/\mu$ lと著明な低下を認めたが，他に血液学的異常所見は認めなかった。また，発熱や皮疹なども認められなかった。PTは10.9秒，APTTは29.5秒，Fibrinogenは367 mg/dl，FDPは10~20 μ g/mlとDICは否定的であったため，薬剤性血小板減少を疑い，直ちに抗結核薬をすべて中止した。翌日，血小板濃厚液20単位を輸血し，1月30日再度骨髄穿刺を施行した。骨髄所見では，乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫に加え，骨髄の低形成，巨核球の軽度増加を認めた (Fig. 4)。1月31日に

は血小板数 $2.8 \times 10^4/\mu$ lと回復した。また，同日より特発性血小板減少症などの免疫学的機序の関与を考え免疫グロブリン10gを5日間投与した。2月4日より，INH，SMの投与を再開したが，RFPの再投与はせず，LVFXを開始した。2月8日には $10.2 \times 10^4/\mu$ lと改善した。2月12日血清Crが1.2 mg/dl，2月18日血清Crが1.5 mg/dlと腎機能障害を認めたためSMは中止した。その後，腎機能の改善を確認後，3月27日よりPZA，EBの投与を開始した。その後は副作用もなく治療を続ける

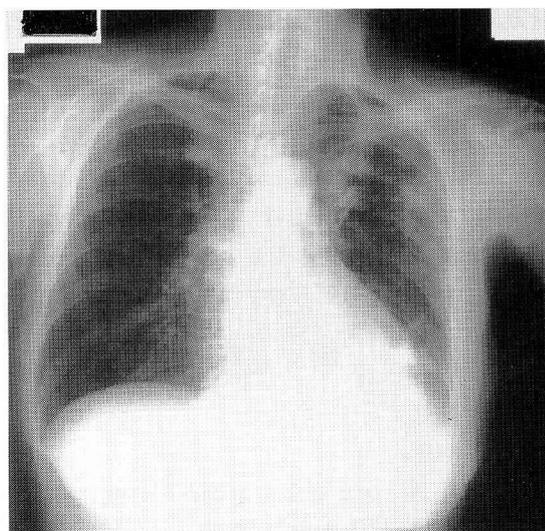


Fig. 1 X-ray of the chest showed diffuse micronodules in all lung fields.

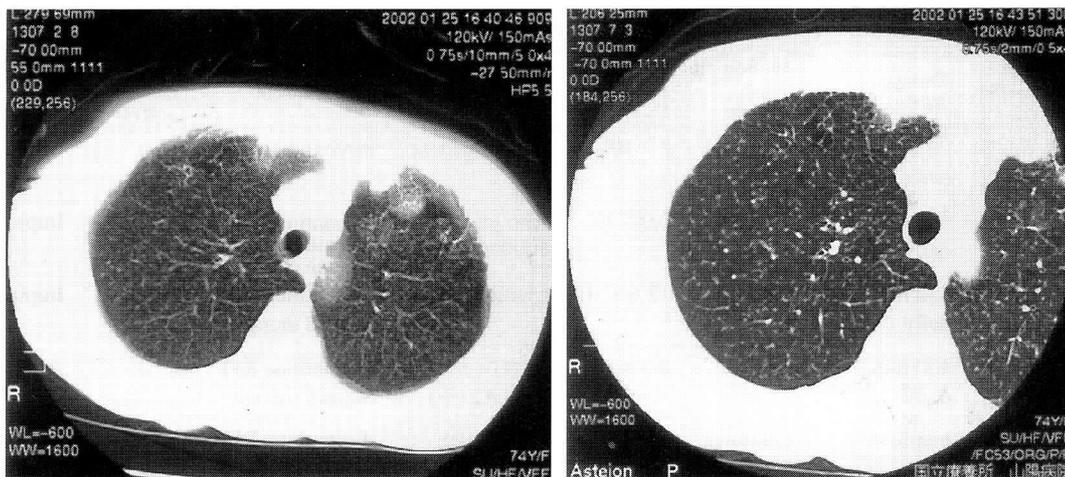


Fig. 2 CT scans of the chest showed diffuse micronodules in all lung fields, which was strongly suspected miliary tuberculosis.

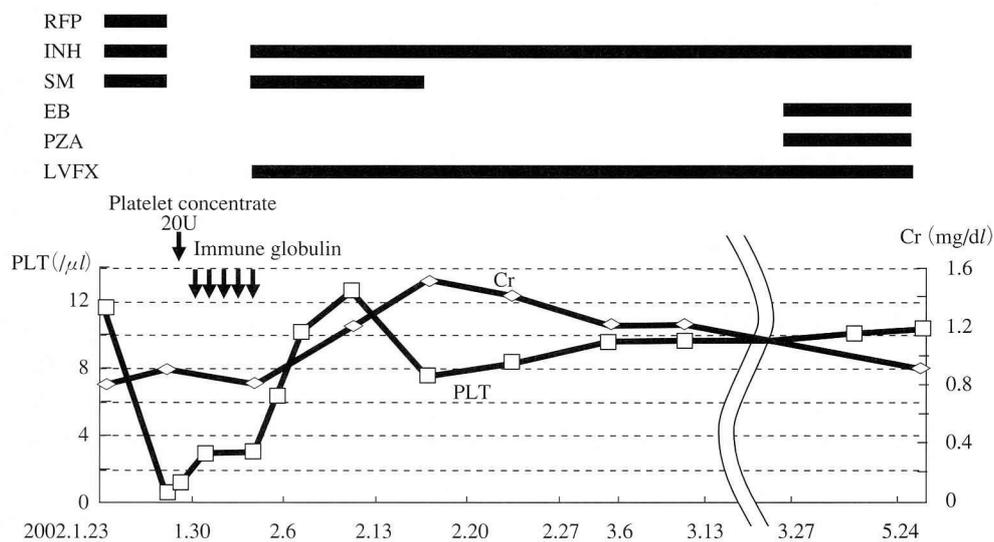


Fig. 3 Clinical course

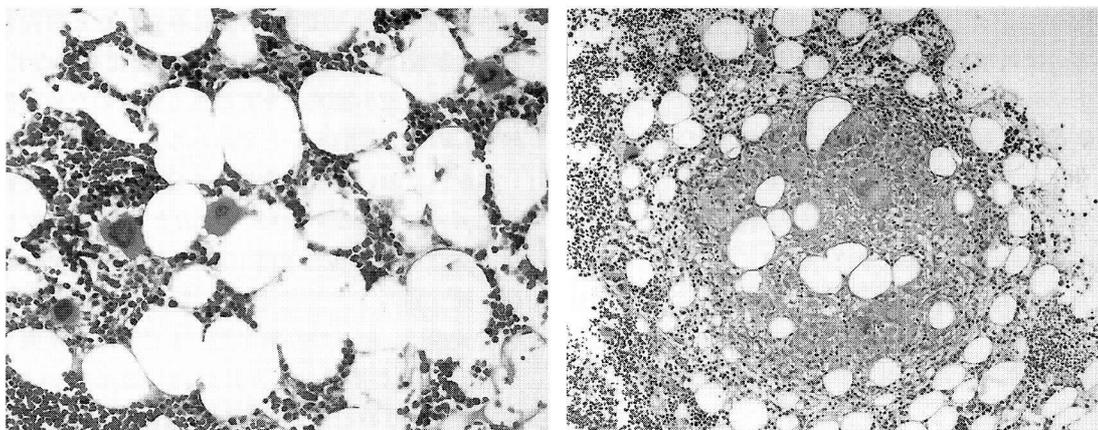


Fig. 4 We recognized epithelioid granuloma and slightly increased megakaryocytes in moderately hypocellular marrow on bone marrow aspirate.

Table 2 The case reports of Rifampicin-induced thrombocytopenia in Japan

Author	Age/Sex	Dosage of RFP	Medication length of RFP	Platelet count ($/\mu\text{l}$)	Examination	Treatment	Previous medication of RFP	Clinical outcome
Kobayashi (1973)	53/F	90 mg, twice weekly	4 months	8×10^4	Challenge test	discontinue RFP	(+)	Improvement
Ueda (1983)	45/F	450 mg, daily	20 days	0.9×10^4	Anti platelet antibody (-)	discontinue RFP Steroid therapy Plasma exchange	(-)	Improvement
Hashimoto (1987)	33/F	450 mg, daily	8 days	12.6×10^4	Challenge test	discontinue RFP Steroid therapy	(+)	Improvement
Oosaki (1992)	72/M	450 mg, daily	2 years	0.3×10^4	DLST (-) PA-IgG (+)	discontinue RFP Steroid therapy	(-)	Aggravation
Asanuma (1993)	82/M	unknown	unknown	1.0×10^4	DLST (+)	discontinue RFP	unknown	Improvement
Oshimoto (1994)	71/F	450 mg, daily	15 days	5.2×10^4	DLST (-) PA-IgG (+)	discontinue RFP	(+)	Improvement

ことができた。胸部単純 X 線検査, 胸部 CT 検査で全肺の粒状影は改善を認め, 5 月 28 日に軽快退院となった。

考 察

薬剤による血小板減少の発生機序としては, 中毒機序により骨髓巨核球の血小板の産生能が低下する血小板減少と, 免疫学的機序により血小板の破壊が亢進する血小板減少の 2 種類が考えられる⁸⁾。

免疫学的機序による薬剤性血小板減少の発症機序は, Hackett⁹⁾によれば蛋白と結合した薬剤 (ハプテン) に対して抗体が産生され, その抗原抗体複合体が血小板膜に非特異的に結合した結果, 血小板が凝集し破壊されると報告されている。また, M.A. Blajchman¹⁰⁾は, RFP による薬剤性血小板減少をきたした患者の血清をもちいた研究にて, RFP に感作された血清はその存在下でのみ血小板補体結合を認め, 感作された血清中の IgG と IgM が血小板減少に関与していたと報告されており, RFP が免疫学的機序によって血小板減少をきたしうると考えられる。一方, 抗結核薬の INH, SM は骨髓障害による血小板減少を認めることがあると報告されている¹¹⁾。本症例で抗結核薬投与開始後 5 日間という短期間で血小板数が $11.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少したことは, 血小板寿命が 7~10 日であることから骨髓障害による血小板減少は考えにくく, また PT, APTT, FDP は正常範囲であったことより DIC による血小板減少も否定的と考えられた。一般に骨髓障害による血小板減少では骨髓中の巨核球は減少しているが, 本症例では巨核球の軽度増加を認めたことにより, 血小板減少は何らかの免疫学的機序によるものと考えた。われわれは, 過去の報告とあわせて RFP による薬剤性の血小板減少症と診断した。後日の検査にて, PA-IgG 高値を認めた点, 血小板濃厚

液の輸血を 20 単位行ったが, 血小板数は $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $2.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ と改善率が低かった点なども免疫学的機序による血小板減少を示唆していた。DLST の検査結果は INH 90%, RFP 100% と陰性, SM 200% と陽性 (BML: 基準値 180% 以上を陽性) であったが, 検査結果が判明した時点にて SM は, 投与中にもかかわらず血小板減少は認めておらず, 臨床経過上, SM が血小板減少の原因薬剤とは考えられず, 継続投与とした。また, 入院前よりメチルジゴキシン 0.05 mg/day, マレイン酸エナラプリル 2.5 mg/day, フロセミド 100 mg, 塩酸プロピペリン 10 mg/day, ゴシヤジキガン (ツムラ 107), 酸化マグネシウムを内服していたが, これらの薬剤も血小板減少の原因薬剤とは考えられず継続投与とした。

日常臨床において, 抗結核薬投与中に血小板減少に遭遇する機会は決して珍しくない。RFP 投与の有無で血小板減少を比較している河合の報告¹⁾では, 血小板数が $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下に減少した症例は, RFP 投与の群で 13.0%, RFP なしの群で 5.9% にみられたと報告されている。大多数は, 薬剤の中止により重症化を認めずに改善, もしくは, 血小板減少を認めるも軽度のため治療継続可能なものが比較的多いと思われる。

本症例においては, 投与後 5 日間と短期間で血小板数が $11.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明に減少した。本邦で文献検索し得た RFP による血小板減少の症例報告は 6 例 (Table 2)^{2)~7)}である。これらの報告例では, 血小板減少は, RFP の投薬期間が 8 日から 2 年間で認めているが, その半数は 1 カ月以内に認めている。また, RFP の投与歴の有無で比較した場合は, 投与歴がある症例では 8 日から 2 カ月間, 投与歴がない症例では 20 日から 2 年間の投薬期間で血小板減少を認めており, 投与歴を認める症例が薬剤投与後, より早期に血小板減少を

認めている傾向にある。これは、過去の投与により RFP に対して感作を受けていたため早期に免疫学的機序が成立しやすいものと思われる。一方海外においても Lee CHら¹²⁾は、RFP投与歴のある症例に対して約4年後に再投与を行ったが、投与後1週間で歯肉出血と紫斑が出現し入院後の再投与で血小板減少を確認したと報告している。また、Pau AKら¹³⁾は、過去RFPの投与歴がないにもかかわらず投与後4日間で血小板数が $51.9 \times 10^4/\mu l$ から $0.4 \times 10^4/\mu l$ と著明に減少したと報告している。これらの報告も投与歴のある症例は、RFPをはじめて投与する症例より短期間に血小板減少をきたす傾向があることを示唆している。

本症例においては、結核の既往および治療歴を認めないにもかかわらず薬剤投与5日後と早期に血小板数の著明な減少を認めた。これは、RFP投与後早期に免疫学的機序が成立したか、もしくは以前投与されていたなんらかの薬剤により感作を受け、RFPに対して交差性の免疫学的機序が成立していたなどが考えられる。

本症例のように、RFPの投与歴のない症例においても、RFP投与後早期に急激な血小板減少をきたす場合があり、そのことを念頭においてRFP投与時は注意深い観察が必要であると考ええる。

文 献

- 1) 河合 建：RFPの作用動態—副作用の面から。結核。1979；54：578-580。
- 2) 小林宏行，北本 治：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一例。結核。1973；48：213-217。
- 3) 上田倫子，上田恭興，吉田一枝：血漿交換が著効した，薬剤性血小板減少の一症例。臨床血液。1983；24：910-914。
- 4) 橋本雅能，横山繁樹，谷口博之：Rifampicin再投与による薬剤ショックの一例。結核。1987；62：25-29。
- 5) 大崎純三，清水哲雄，井門 明：Rifampicin (RFP)による肺結核の治療中に高度の血小板減少症を合併した1症例。日本胸部学会。1992；51：345-349。
- 6) 浅沼 宏，吉岡邦彦，馬場志郎：リファンピシン投与で著明な血小板減少を来した1例。結核。1993；68：619。
- 7) 押本浩一，山田正信，江沢一浩：リファンピシンの再投与により多彩な副作用症状を呈した肺結核の一例。医学と薬学。1994；31：1463-1467。
- 8) 樋口 渉，服部 晃：薬剤起因性血小板減少症。「別冊日本臨床領域別症候群21血液症候群II」，初版，諏訪庸夫，日本臨床社，大阪，1998；311-313。
- 9) Hackett T, Kelton JG, Powers P: Drug induced platelet destruction. Semin Thromb Hemost. 1982；8：116-137。
- 10) Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, et al.: Rifampicin-induced Immune Thrombocytopenia. Br Med J. 1970；4：24-26。
- 11) Handagama PJ, Geldman B-F: Thrombocytopenia and drugs. Vet Clin North Am. 1988；18：51。
- 12) Lee CH, Lee CJ: Thrombocytopenia — A Rare But Potentially Serious Side Effect of Initial Daily and Interrupted Use of Rifampicin. Chest. 1989；96：202-203。
- 13) Pau AK, Fisher MA: Severe thrombocytopenia associated with once-daily Rifampin therapy. Drug Intell Clin Pharm. 1987；96：202-203。

Case Report

RIFAMPICIN-INDUCED SEVERE THROMBOCYTOPENIA
IN A PATIENT WITH MILIARY TUBERCULOSIS

Tetsuya ONODA, Kazuo MURAKAMI, Ryouzuke EDA, Akio HIRAKI,
Kiyoshi MAKIHATA, Kazushi TAKAO, Keisuke AOE, Tadashi MAEDA,
and Hiroyasu TAKEYAMA

Abstract A 74-year-old female visited a local clinic complaining of fever on January 21, 2002. A chest X-ray and a chest computed tomography (CT) showed diffuse micronodules in all lung fields, which strongly suggested miliary tuberculosis. On January 23, she was referred to our hospital for further examinations. Though sputum was negative on smear, culture, and polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis*, bone marrow aspirate examined on admission revealed epithelioid granuloma. Therefore we diagnosed her as a miliary tuberculosis, and she was treated with 300 mg of Isoniazid (INH), 450 mg of Rifampicin, and 750 mg of Streptomycin (SM) daily. Five days later, severe thrombocytopenia (platelet count $0.3 \times 10^4/\mu l$) was observed. We immediately discontinued all antituberculous drugs and administered concentrated platelets and immune globulin. Platelet-associated IgG was detected, and megakaryocytes were slightly increased in moderately hypocellular marrow on the bone marrow aspirate examined again after the appearance of thrombocytopenia. Eleven days after discontinuing all

antituberculous drugs, platelet count recovered to $10.2 \times 10^4/\mu l$. INH, SM, Levofloxacin (LV) were administered afterward, and these drugs did not induce thrombocytopenia. Though challenge administration of RFP was not performed, we concluded that the thrombocytopenia was immunologically induced by RFP. We should keep in mind that RFP-induced thrombocytopenia could appear in the first week after the initiation of therapy.

Key words: Miliary tuberculosis, Thrombocytopenia, Drug-induced, RFP

Department of Medicine, National Sanyo Hospital, Respiratory Disease Center

Correspondence to: Tetsuya Onoda, Department of Medicine, National Sanyo Hospital, Respiratory Disease Center, 685 Higashi-Kiwa, Ube-shi, Yamaguchi 755-0241 Japan.
(E-mail: onoda@sanyou-dr.jp)