

Phenytoin に対する薬剤過敏症による心筋炎

滋賀医科大学 脳神経外科

中洲 庸子, 岡田 達也, 中洲 敏, 栗林 厚介, 半田 譲二

〔原稿受付：昭和62年10月6日〕

Hypersensitivity Myocarditis Probably due to Phenytoin

YOKO NAKASU, TATSUYA OKADA, SATOSHI NAKASU,
KOUSUKE KURIBAYASHI, and JYOJI HANDA

From the Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science,
Seta, Ohtsu, 520-21 Shigaken
(Director: Prof. Dr. JYOJI HANDA)

In a 49-year-old lady with a posterior fossa meningioma, a hypersensitivity myocarditis associated with electrocardiographic changes, leucocytosis with marked eosinophilia, pleural and pericardial effusion, pulmonary congestion and myocardial dysfunction on UCG developed. A biopsy of the myocardium disclosed interstitial fibrous changes. Phenytoin was thought to be the cause of this complication.

Hypersensitivity myocarditis is a rare complication of drug therapy. Symptoms and signs are nonspecific but it may cause a sudden death. An early diagnosis, prompt withdrawal of the causative drug(s), and immediate cardiologic treatment are the only measure to reverse the clinical course of this highly fatal condition.

は じ め に

過敏性心筋炎は、主として薬物アレルギー反応による心筋の可逆的な炎症で、薬疹や肝機能障害等に比べると、はるかに稀な過敏症反応である。最近我々は髄膜腫の術後に Phenytoin その他を投与中の患者において、この重篤な薬剤過敏症反応を経験した。比較的稀なものではあるが、診断、治療が遅れれば生命予後が不良の病態で、見過ごすことはできないとの認識から、本症例の報告と文献上の検討をおこなった。

症 例

患者：49歳，女性。生来健康でアレルギー疾患の既往はない。1986年春頃より、メニエル病の診断で Amitriptirine hydrochloride とビタミン剤の投与をうけていた。1986年10月、錐体に発生した髄膜腫を左側頭下経天幕法で全摘出した。術後左第3，5，6，8脳神経の障害をきたした。またCTスキャン上、左側頭葉に軽度の脳挫傷を認めたため、Phenytoin 300mg/dayの経口投与を退院後も継続し、さらに、Lorazepam, Amitriptirine hydrochloride とビタミン剤も投与され

Key words: Drug allergy, Eosinophilia, Hypersensitivity, Myocarditis, Phenytoin.

索引語：薬剤アレルギー，好酸球増加，過敏症，心筋炎，フェニトイン。

Present address: Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Ohtsu.

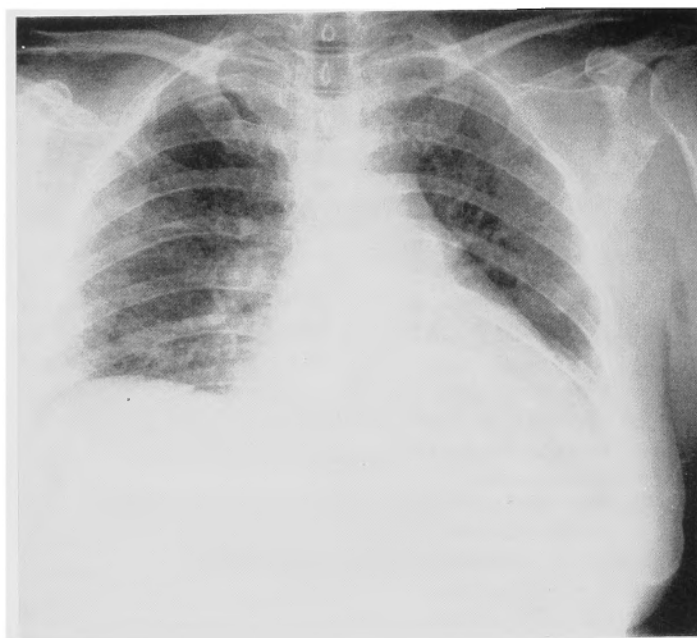


Fig. 1. Chest X-ray film showing cardiomegaly, pulmonary effusion and interstitial pulmonary infiltrates.

ていた。12月10日より左側頭部の皮下に髄液の貯溜を認めるようになったため、12月16日再入院となった。

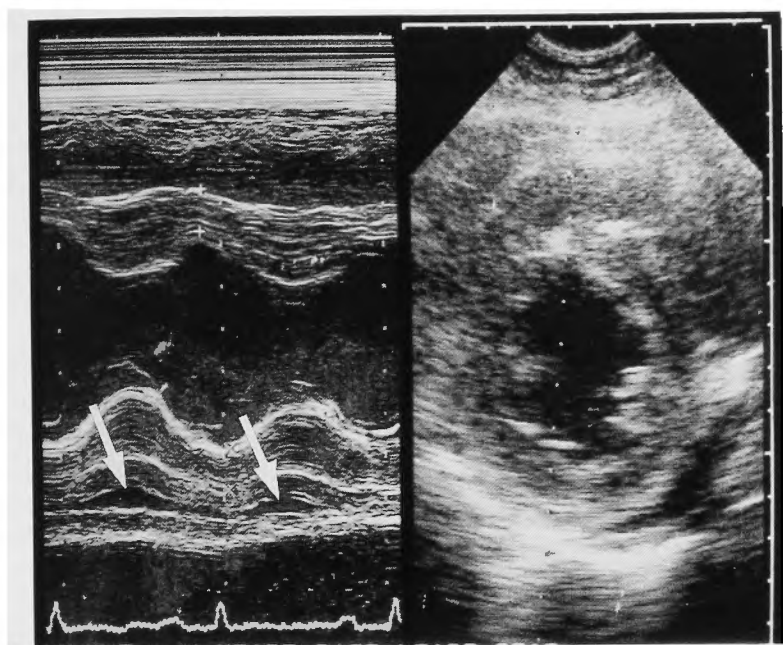
入院時所見：左顔面から側頭部の腫脹、および掻痒感をともなった全身の赤色小丘疹をみとめた。神経学的には左第3, 5, 6, 8脳神経の軽度の障害をみとめた。Phenytoinによる皮疹と考え、これの投与を中止するとともに Sodium valproate に変更し、副腎皮質ホルモン (Betamethasone 0.5 mg/day) の投与を開始した。皮下の髄液漏に対しては、Spinal drainage を開始した。再入院時の Phenytoin 血中濃度は $8.1 \mu\text{g/ml}$ と中毒量には達していなかった。皮疹がその後の2日間も拡大したため、Sodium valproate も中止し、副腎皮質ホルモンを増量 (Betamethasone 4 mg/day) した。入院6日目からは、Amitriptyrine hydrochloride、ビタミン剤の投与も中止し、肝庇護剤と副腎皮質ホルモンのみの投薬に変更したが、その後も発熱が続き、急速に肝機能が低下した。皮下髄液貯溜は12月27日迄に消失し、この日 Drainage を抜去したが、抜去部に皮下膿瘍の形成をみた。

12月29日には心室性期外収縮が出現、30日より持続的な頻脈 (100-130/min) と高熱 ($38.2 \sim 39.5^\circ$)、呼吸困難が出現・進行した。1月1日には room air で

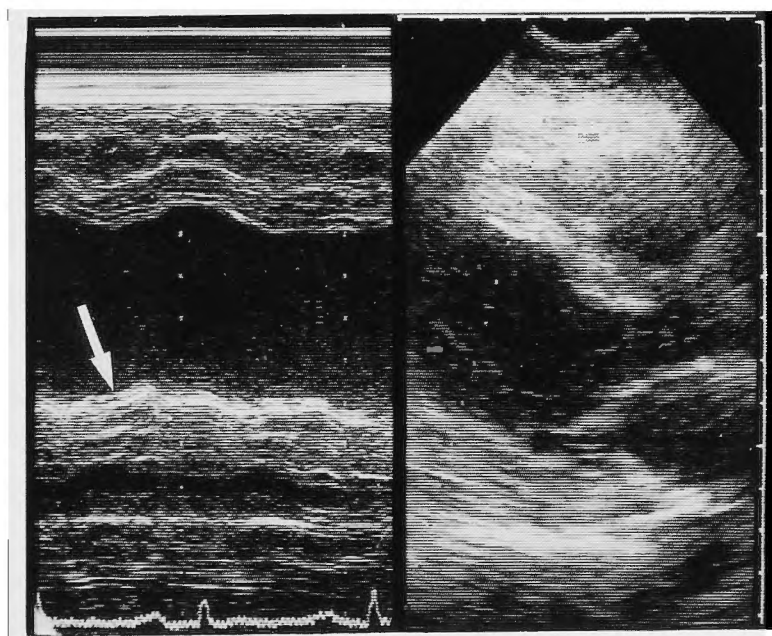
PaO_2 が 49.3 mmHg と低下し、胸部単純撮影では、胸膜浸出液貯溜、肺鬱血、肺の間質性変化を、心電図では低振幅の所見をみとめた (Figure 1)。血液検査では白血球増多 ($32700/\text{mm}^3$)、著明な好酸球増多 (17%), CRP 2+, LDH 1203 IU, IgE 1496 mg/dl であった。1月4日、UCG 上 $350 \sim 400 \text{ ml}$ の心嚢水貯溜をみとめ、心基部以外の心筋の運動に広汎な低下をみとめた (Figure 2)。鬱血性心不全として治療を行ない、徐々に呼吸困難、頻脈は軽快していった。3月4日の心臓カテーテル法による心筋の生検では、eosinophilic myocarditis と言える所見は確定できなかったが、間質の軽度の線維性変化をみとめた。

考 察

薬疹も含めて、薬剤による副作用は、免疫学的な反応を経て発症する薬剤アレルギーと、薬理作用の延長上でこれに基づく細胞障害などから引き起こされる中毒とに大別される。さらに、免疫学的機序によらずにアレルギー反応とよく類似した徴候を示す Pseudo-allergic reaction と呼ばれる反応も知られている。薬剤アレルギーは薬剤の使用歴と症状とによって、臨床的にはほぼ診断可能である。薬物による過敏症の診断の



(a)



(b)

Fig. 2. (a) UCG indicating pericardial effusion at the bottom of the waves (arrows).
(b) UCG recording from cardiac apex showing akinesis of the wall (arrow).

criteria について, Fenoglio は以下のように記載している³⁾. (1)以前にその薬剤を使用して, 症状をきたさなかった, (2)薬剤の使用量に関係なく症状がおこる, (3)薬剤の薬理学的作用, あるいは中毒症状と関係がない, (4)アレルギー反応, 血清病, 感染症などにみられる症状, (5)免疫学的証明, (6)薬剤を中止するまで症状が持続する.

1942年に French & Weller が Sulfonamide の投与中に発症した心筋炎の症例を報告して以来⁴⁾, 薬剤による過敏性心筋炎の存在が知られていたが, 薬剤アレルギーのなかではごく稀なものとして考えられてきた. 過敏性心筋炎の臨床症状は, 急激な心筋炎による心不全, または突然死が特徴的とされ, この心筋炎の90%以上が突然死をきたしその後の剖検によって初めて診断されるという報告もある⁵⁾. 突然死の原因は, 心伝導系に炎症によってブロックがおこるため, 又は心室性不整脈によるものと考えられている⁶⁾.

過敏性心筋炎は薬剤アレルギーによる炎症反応をおこしている患者に心肥大, 心室性頻脈, 心房心室ブロックなどの心電図異常, 心由来酵素の上昇がみられたとき, まず疑われなければならない疾患である. 確定診断は心筋の生検による. 他に好酸球増多を伴う心筋炎としては, 寄生虫性心筋炎と Loeffler の Endomyocardial fibrosis などがあげられるが, これらは, 慢性的に心筋の局所壊死や瘢痕形成をおこすため, 鑑別診断は可能である⁷⁾. 我々の症例では, 全身の著明な麻疹猩紅熱様発疹, 39度台の高熱, 炎症所見, 著明な好酸球増多をともなった白血球増多, 肝機能障害, 急性呼吸不全 (ARDS) 様の病態を示し, UCG で心筋の運動が著しく低下していたことから, 薬剤による過敏性心筋炎から急速に心不全をきたしたものと診断した.

Taliercio らによれば過敏性心筋炎の原因として報告された薬物は表のごとくである⁸⁾. これらの薬剤の多くは, 過敏性血管炎を来す薬剤のリストにもあがっている. また, これらの中で Methyldopa, Sulfonamide, Penicillin が75%以上を占めるといわれる⁹⁾. 今回の症例において症状発現時に投与されていた薬剤の中では, Amitriptyline hydrochloride と Phenytoin がこの表に含まれている. 責任薬剤の特定は, 誘発試験などの *in vivo* の検査と, *in vitro* 検査とによらなければならない. 本症例では, これらの検索は行なわれなかったが, 二者の薬剤のうち, 皮疹の状態から, Phenytoin が原因になっている可能性が非常に高いと考えた⁵⁾.

Table 1. List of drug reported to be a possible cause of hypersensitivity myocarditis

Acetazolamide	
Amitriptyline hydrochloride	
Amphotericin B	Ampicillin
Carbamazepine	Chloramphenicol
Chlorthalidone	Hydrochlorothiazide
Indomethacin	Isoniazid
Methyldopa	Oxyphenbutazone
Para-Aminosalicylic acid	
Penicillin	Phenindione
Phenylbutazone	Phenytoin
Spironolactone	Streptomycin
Sulfadiazine	Sulfisoxazole
Sulfonyleurea	Tetracycline

Phenytoin は1937年に抗痙攣剤としての作用が確認されて以来, 単剤または合剤として非常に多くの臨床例に投与されており, またそれにともなって多種多様の副作用, 中毒症状が報告されている. Phenytoin による過敏症反応は1950年の Chaiken の報告以来, 本症例にみられたような麻疹猩紅熱様発疹, 発熱, リンパ腺腫脹, 肝機能障害, 腎機能障害に好酸球増多を伴う症例が多い¹⁰⁾. Phenytoin による過敏性心筋炎は Fenoglio ら, Taliercio らが報告しているのみで非常に稀な疾患である^{8,9)}. しかし, Durelli らの症例報告にみられるように, Phenytoin には用量依存性に心室性頻脈をきたす作用もあり²⁾, 上に述べてきた過敏性心筋炎とあわせて, Phenytoin を投与中の患者では, 心臓への副作用は十分注意しなければならない.

過敏性心筋炎はしばしば突然死をきたす重篤な疾患であるが, 責任薬剤の中止と適切な治療によって治癒可能な「可逆的」な病態であり, 早期発見が最も肝要である.

ま と め

髄膜腫の術後, Phenytoin を投与した患者に, 同剤によると推定される過敏性心筋炎をみとめた. 薬剤の中止と副腎皮質ホルモンの投与などで, 重篤な心不全状態から回復をみた.

稀ではあるが, 看過できない薬物副作用と考え, 本疾患の特徴について考察を行った.

文 献

- 1) Chaiken BH, Goldeberg BI, Segal JP: Dilantin sensitivity: Report of case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 242: 897-898, 1950.
- 2) Durelli L, Mutani R, Sechi GP, et al Glorioso N, Gusmaroli G: Cardiac side effects of phenytoin and carbamazepine. A dose-related phenomenon? *Arch Neurol* 42: 1067-1068, 1985.
- 3) Fenoglio JJ Jr, McAllister HA, Mullick FG: Drug related myocarditis. 1. Hypersensitivity myocarditis. *Hum Pathol* 12: 900-907, 1981.
- 4) French AJ, Weller CD: Interstitial myocarditis following the clinical and experimental use of sulfonamide drugs. *Am J Pathol* 18: 109-112, 1942.
- 5) 藤原 昇: 薬疹. *皮膚* 17: 324-330, 1975.
- 6) Haruda F: Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 29: 1480-1485, 1979.
- 7) McAllister HA Jr, Mullick FG: The cardiovascular system. in *Pathology of Drug-induced and Toxic Diseases*, ed by Riddell RH, Churchill Livingstone, New York, 1982, pp 201-228.
- 8) Taliercio CP, Olney BA, Lie JT: Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* 60: 463-468, 1985.